

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
im Klinikum Charlottenburg der freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H.J. Eberlein

**Vergleichende Untersuchungen
mit Midazolam und Dolantin/Atosil
als intramuskuläre präoperative
Medikationen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Klaus H.W. Böker
aus Hamburg

1984





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546612_0030

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
im Klinikum Charlottenburg der freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H.J. Eberlein

Vergleichende Untersuchungen
mit Midazolam und Dolantin/Atosil
als intramuskuläre präoperative
Medikationen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Klaus H. W. Böker
aus Hamburg.

Referent: Prof.Dr.med H.J.Eberlein

Korreferent: Prof.Dr.med K.Eyrich

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 26. März 1984

INHALTSÜBERSICHT

Einleitung	2
Übersicht über die gebräuch- lichen Prämedikationen	4
Benzodiazepine	9
Midazolam	15
<u>Eigene Untersuchungen:</u>	
Methode	19
Ergebnisse	23
Diskussion	32
Zusammenfassung	40
Abbildungen, Tabellen und Diagramme	41
Verwendete Erhebungs- und Fragebögen	73
Patientenschlüssel	80
Literaturverzeichnis	85
Danksagung	
Lebenslauf	

E I N L E I T U N G

Die anästhesistische Prämedikation hat eine bis zur Mitte des letzten Jahrhunderts zurückreichende Geschichte, in deren Verlauf sich die Zielsetzung, unter der sie angewandt wird, entscheidend verändert hat.

Benutzte man Anfangs Morphin (Bruno 1850; Nussbaum 1863/64) oder Belladonna Lösung (Pitha 1861), Atropin (Dastre 1890) oder Scopolamin in Verbindung mit Chloroform oder Äthernarkosen, um auf dem Wege einer "Addition von Agonisten" (Claude Bernard 1869) die benötigte Menge des Anästhetikums zu senken und die Gefahren der Narkose zu verringern (Labbe und Goujon 1872) (151, 13, 175), so trat mit der Weiterentwicklung der Anästhesietechnik und der Einführung neuer Anästhetika das Wohlbefinden des Patienten vor der Operation in den Mittelpunkt.

Beecher (13) definierte 1955, mit Hinblick auf die schon damals erfolgten Veränderungen in der Anästhesie, die Ziele einer rationellen Prämedikation als

- I. Anxiolyse, d.h. einen ruhigen, ausgeruhten
 und angstfreien Patienten
- und II. eine "weitest mögliche" Verminderung der
 Anästhesie-Gefahren.

Diese Ziele sah Beecher durch die übliche Opiat-Prämedikation, deren Beliebtheit er im übrigen hauptsächlich ihrer langen Tradition zuschrieb, nicht in befriedigendem Maße erreicht, sofern die Patienten präoperativ schmerzfrei seien. Er selbst empfahl daher, Patienten ohne starke Schmerzen eine Barbiturat- (Pentobarbital) Prämedikation zu verabreichen. Seither ist die Diskussion über die "richtige" Prämedikation nicht mehr abgerissen. Zahlreiche Substanzen wurden empfohlen und erprobt, ohne daß das Problem bis heute befriedigend gelöst werden konnte.

Ohne Zweifel ist es mehr als nur eine Frage des persönlichen Standpunktes, wenn gefordert wird, dem Patienten die präoperative Angst und Aufregung soweit irgend möglich zu nehmen. Zwar gibt es, wie Klermann (97) treffend ausführt, einen "pharmakologischen Calvinismus", nach dem das Individuum durch eine, der Situation ja durchaus adäquate, durchlebte Angst wächst und reift, andererseits ist aber wiederholt festgestellt worden, wie sehr ein schlechtes präoperatives psychisches Befinden nicht nur das Verhalten von Streßparametern wie z.B. Blutdruck und Herzfrequenz, sondern auch den intra- und postoperativen-Verlauf negativ beeinflussen kann (15,113,161,162,163).

In diesem Zusammenhang ist von Bedeutung, daß offensichtlich die präoperative Visite und namentlich das ausführliche und beruhigende Gespräch des Anästhesisten mit dem Patienten einen ganz erheblichen positiven Einfluß auf das subjektive Befinden vor der Operation hat (158,133,48), wobei allerdings eine eingehende Risikoaufklärung, wie sie heute von der höchstgerichtlichen Rechtssprechung gefordert wird, auch negative Effekte haben kann (113).

Leigh und Mitarbeiter zeigten 1977 (119), daß die präoperative Angst von Patienten um so deutlicher abnimmt, je ausführlicher diese über den Ablauf und die Sicherheit der Anästhesie informiert werden. Eine präoperative Visite durch den Anästhesisten erwies sich hierbei als deutlich wirksamer als eine lediglich in Form einer Broschüre gegebene Information und verminderte schon an sich die subjektiv selbsteingeschätzte Angst der Patienten signifikant.

Egbert und Mitarbeiter fanden 1963 (48), daß eine gründliche präoperative Visite das psychische Befinden der Patienten vor der Operation stärker verbesserte, als eine Pentobarbital Prämedikation ohne Visite. Der überraschend deutliche positive Effekt der Visite auf die Patienten ließ sich allerdings durch die zusätzliche Verabreichung des Medikaments noch weiter steigern.

Es geht also darum, Substanzen zu finden, die in Verbindung mit einer - im normalen Krankenhausalltag möglichen - präoperativen Visite, dem Patienten die Angst und Aufregung vor der Operation möglichst vollständig nehmen, ohne gleichzeitig unerwünschte, bzw. gefährliche Nebenwirkungen auszuüben.

Dieses Ziel, der ruhige, entspannte und dabei doch kooperationsfähige Patient (Amnesie ist durchaus erwünscht), muß ferner mit nur einmaliger Gabe des Medikaments erreichbar sein, d.h. das Medikament muß zuverlässig resorbiert werden und darf keine zu großen interindividuellen Unterschiede in der Wirksamkeit aufweisen.

Noch immer dominieren in der Prämedikation die Opiate und opiat-haltige Mischungen. Seit Mitte der sechziger Jahre erlangten allerdings in zunehmendem Maße auch andere Substanzen Bedeutung, darunter die Benzodiazepine, welche als Tranquilizer mit guter Wirksamkeit bei ausgesprochen geringer Toxizität besonders geeignet erscheinen (siehe unten). Schlechte Wasserlöslichkeit, verbunden mit unzuverlässiger Resorption nach intramuskulärer Injektion, sowie die lange Halbwertszeit der meisten bisher gebräuchlichen Benzodiazepine, überschatteten aber die durchweg als gut beurteilte Anxiolyse, Sedation und amnestische Wirkung.

Wir erprobten deshalb das neue, wasserlösliche und äußerst kurz wirksame Benzodiazepin-Derivat MIDAZOLAM als Medikament zur intramuskulären Prämedikation und verglichen die Wirkung mit der einer traditionellen PETHIDIN/PROMETHAZIN Kombination.

ÜBERSICHT ÜBER EINIGE GEBRÄUCHLICHE PRÄMEDIKATIONS-SUBSTANZEN

I) Opiate und Opiat-Antagonisten

Die "klassische" Opiat Prämedikation ist nach wie vor indiziert bei solchen Patienten, die präoperativ unter Schmerzen leiden. Sedation und Euphorie sind Begleiteffekte der Schmerzfremheit und treten bei Patienten ohne Schmerzen keineswegs immer auf (64,13).

Die durch Opiate erreichte Dämpfung des Hustenreflexes sowie eine immer wieder angegebene Senkung des Narkosemittelverbrauchs stehen demgegenüber heute nicht mehr im Vordergrund.

Beecher wies schon 1955 darauf hin, daß bei weitem nicht alle Patienten präoperativ unter Schmerzen leiden. Bei schmerzfreien Probanden, denen Opiate verabreicht wurden, fand er jedoch nur in 10% der Fälle eine Stimmungsaufhellung; in 80% der Fälle beobachtete er dagegen Dysphorie, einen Zustand innerer Spannung und Unruhe (13).

Atemdepression (evtl. sogar mit intracranieller Druckerhöhung nach CO₂ Retention), orthostatische Hypotension sowie Übelkeit und Erbrechen werden immer wieder als hauptsächliche Nebenwirkungen der Opiate genannt (13,36,24,123,134,42).

Daneben kommt es auch zu einer Tonussteigerung der glatten Muskulatur mit Bronchokonstriktion (Asthmatiker), Obstipation, Miktionsstörungen und u.U. sogar zu biliären oder Harnwegs-Koliken (64).

Besonders gründlich haben sich Dundee (36,40,41,42), Hamilton(77), Loan (122,123), Morrison (134,136) und Mitarbeiter mit der Verwendung der Opiate und ihrer Antagonisten in der Prämedikation beschäftigt. Immer wieder stellten sie dabei fest, daß zwar die präoperative Aufregung von den meisten der untersuchten Substanzen nur wenig besser als von NaCl beeinflusst wurde, dafür aber toxische Nebenwirkungen - besonders Schwindelgefühl, Übelkeit und Erbrechen sowie Hypotension - regelmäßig, wenngleich unterschiedlich stark auftraten.

Besonders toxisch in diesem Sinne wirkten Fentanyl, Papaveretum, Pethidin und Morphin(134,42), den besten präoperativen Effekt zeigten Oxycodon, Levorphanol, Methadon und Diamorphin(Heroin). Bei den Opiat-Antagonisten fiel überdies das gehäufte Auftreten von "psychomimetischen Symptomen" auf; beobachtet wurden Todesangst, Erstickungsgefühl, Halluzinationen, Alpträume und inadäquates Verhalten (77).

Die Kombination mit Atropin oder Scopolamin verbesserte oft die sedierende Wirkung der Opiate. Besonders günstig erschien die Kombination von Papaveretum und Scopolamin (42,122), jedoch ist hierzu anzumerken, daß ausschließlich junge, gesunde Patientinnen untersucht wurden und daß dieser positive Aspekt von deutlicher hypotensiver Wirkung überschattet wurde.

Forrest, Brown und Brown fanden 1977 in einer umfangreichen Doppelblindstudie, in der u.a. auch Morphin und Meperidin

getestet wurden, keinen signifikanten Einfluss dieser beiden Opiate auf die von den Patienten selbst angegebene präoperative Spannung und Unruhe ('apprehension'). Allerdings traten in dieser Untersuchung auch die bekannten Opiat-Nebenwirkungen nicht auf (53). Eine aufwendige Methode zur Selbsteinschätzung des eigenen psychischen Zustandes durch die Patienten selber, die 'multiple-affect-adjective-check-list' benutzten Wassenaar und Mitarbeiter 1977, konnten aber auch damit keinen signifikanten Einfluß des untersuchten Papaveretum (20 mg) auf die präoperative Angst nachweisen (168).

II) Hypnotika

Barbiturate

Beecher empfahl 1955 Barbiturate als Ersatz für die von ihm kritisierte Opiat Prämedikation, wobei er besonders die bessere Sedation hervorhob (13). Egbert und Mitarbeiter konnten 1963 zeigen, daß eine Pentobarbital Prämedikation den positiven Effekt der präoperativen Visite durch den Anästhesisten noch steigern kann (48). Doch mit den seit Mitte der sechziger Jahre immer stärker beachteten Tranquilizern, insbesondere den Benzodiazepinen, erwuchs den Barbituraten in der Prämedikation eine überlegene Konkurrenz. McNaught-Inglis und Barrow (138) empfahlen sie schon 1965 nur mehr für die Prämedikation bei Kindern, wo sie auch bis heute Anwendung finden (158). In der Literatur wird hingegen ihre Eignung zur Prämedikation von Erwachsenen mittlerweile recht unterschiedlich beurteilt: Stephen fand nur wenig Sedation durch Secobarbital (154). Wilson und Ellis sahen relativ gute Sedation aber häufig Nebenwirkungen (Kopfschmerz in 15% der Fälle!) und keinerlei Amnesie mit Heptabarbital (170). Auch Heisterkamp (81) fand keine Wirkung auf die Erinnerung durch Pentobarbital, wohl aber zufriedenstellende allgemeine Prämedikationswirkung. Alienewski und Mitarbeiter sahen unter Pentobarbital weniger Sedation und schlechtere Akzeptanz durch die Patienten als unter Lorazepam; doch waren die meisten Patienten auch mit der Barbiturat Prämedikation zufrieden (4). Forrest, Brown und Brown schließlich sahen deutliche Schläfrigkeit aber keine subjektiv bemerkte Verringerung von Spannung und Angst der Patienten nach Pentobarbital und Secobarbital-Prämedikation (53).

Antihistaminika

Sedation ist eine unterschiedlich stark ausgeprägte 'Nebenwirkung' der Antihistaminika. Hydroxyzine ist der einzige Vertreter der Gruppe, der in der Prämedikation weitere Verbreitung gefunden hat. Im Vordergrund steht eine deutlich antiemetische Wirkung; die anxiolytische und sedative Wirkung und damit die Qualität als Prämedikation wird jedoch, bei allerdings ebenfalls geringen Nebenwirkungen, als unzureichend beurteilt (84,53).



III) Tranquilizer

Phenothiazine

Die Phenothiazine haben neben einer antipsychotischen auch antiemetische und sedierende Wirkungen. Sie sind deshalb verschiedentlich zur Prämedikation benutzt worden, wobei sie allerdings als alleinige präoperative Medikation nicht überzeugen konnten (37), da ihre nur geringe anxiolytische Wirkung von zum Teil erheblichen Nebenwirkungen überschattet wurde: Besonders häufig fand sich Hypotension und präoperative Unruhe, über extrapyramidale Symptome und einen beängstigenden "Käfig-Effekt" (Gefühl nicht mehr Herr seiner selbst zu sein) wurde ebenfalls berichtet (138, 37).

Demgegenüber hat sich der Gebrauch von Phenothiazinen in Kombination mit Opiaten, besonders dem Pethidin als sinnvoll erwiesen, da die Phenothiazine die sedativ-hypnotische Potenz der Analgetika verstärken und gleichzeitig deren emetische Nebenwirkungen verringern können. Als besonders effektiv hat sich dabei das Promethazin gezeigt (38).

Daß die Phenothiazine die orthostatisch-hypotensive Wirkung der Analgetika verstärken, ist solange tolerabel, als es den Patienten nicht erlaubt wird, nach Verabreichung der Prämedikation aufzustehen.

Butyrophenone

Dehydrobenzperidol ist ein Neuroleptikum, dessen depressive Wirkung auf das ZNS, gekoppelt mit nur geringen Wirkungen auf die kardiovaskuläre Stabilität (171) und die Atmung, seinen Einsatz in der Prämedikation sinnvoll erscheinen ließ (135). Auch schien ein potenter antiemetischer Effekt günstig. Schon früh gab es Berichte über unangenehme subjektive Nebenwirkungen, besonders Angstgefühl und ein eigenartiger "Käfig-Effekt" wurden beschrieben, in welchem sich die Patienten als von ihrem Körper abgekoppelt und teilweise äußerst erregt erlebten, während sie äußerlich vollkommen ruhig wirkten (158,135,86). Auch extrapyramidale Symptome von Tonuserhöhung über Unruhe bis zu Parkinson-Symptomatik wurden beobachtet. Morrison und Mitarbeiter fanden 1970 unter Dehydrobenzperidol weniger hypnotische Wirkungen als unter Morphin oder Diazepam, dafür aber deutlich mehr präoperative Angst als in einer NaCl-Prämedizierten Kontrollgruppe. Sie formulierten damals: "it (DHBP) would appear from the results of these trials to have little or no place in the treatment of anxiety and it is a wholly unsuitable drug for use alone as preanaesthetic medication" (135).

Andere Berichte bestätigten diesen Eindruck (154,17). Dennoch wird - unverständlicherweise - Dehydrobenzperidol offensichtlich weiterhin zur Prämedikation verwandt. So berichteten Dupre und Stieglitz 1980 über 4 Fälle von extrapyramidal-hypertonem Syndrom bei Kindern nach Prämedikation mit Dehydrobenzperidol. Da insgesamt nur 82 Fälle beobachtet wurden, entsprach dies einer Häufigkeit dieser unerwünschten Wirkung von ungefähr 5% (31).

Zur Hauptsache wird jedoch Dehydrobenzperidol in Kombination mit Fentanyl zur Prämedikation angewandt (THALAMONAL, INNOVAR), wobei Droperidol die durch das Opiat hervorgerufene Sedation verstärken soll ohne dabei, wie die Phenothiazine hypotonieverstärkend zu wirken; und gleichzeitig das Fentanyl die durch Droperidol verursachten Nebenwirkungen (insbesondere Unruhe) vermindert (136,172).

Auch bei mit dieser Kombination prämedizierten Patienten wurden jedoch zum Teil erhebliche Unruhezustände, Aufregtheit und sogar Panikreaktionen gesehen (Patienten zogen unmittelbar vor der Einleitung der Narkose unter dem Eindruck innerer stärkster Angst die Einwilligung zur Operation zurück) (118,18), die bei Prämedikation mit anderen Substanzen an den jeweiligen Kliniken noch nie beobachtet worden waren und die auch bei den betroffenen Patienten später, nach anderer Prämedikation, nicht wieder auftraten.

Unter Anwendung ausführlicher Selbstbeurteilungs-Test-Methoden konnten verschiedene Arbeitsgruppen darüber hinaus zeigen, daß sich die Patienten unter Thalamonal-Prämedikation ängstlicher, erschöpfter und depressiver fühlten als nach Meperidin/Promethazin (52), beziehungsweise daß eine Thalamonal/Atropin-Prämedikation nicht in der Lage war, den Präoperativen "psychischen Stress" ausreichend zu reduzieren (15,161).

Auch der Versuch, mit Hilfe von EEG-Untersuchungen positive Wirkungen einer Thalamonal-Prämedikation zu dokumentieren ist von anderer Seite entschieden zurückgewiesen worden (174,159).

IV) Antiemetika

Neben den Phenothiazinen, den Antihistaminika und den Butyrophe-
nonen haben noch andere Antiemetika, wie Metoclopramid, Cycli-
zine und Trimethobenzamid in der Prämedikation Verwendung
gefunden, hauptsächlich um in der Kombination mit Opiaten deren
emetische Nebenwirkungen zu verringern. Sie verstärken auch,
allerdings weniger deutlich als die Phenothiazine, die sedativen
Wirkungen des Pethidin (39,43,11,89), haben aber dennoch nur
geringe Bedeutung erlangt.

V) Anticholinergika

Als alleinige Prämedikation werden Anticholinergika, außer bei
Kleinkindern (Scopolamin) (158), nicht eingesetzt.
Zwar haben auch Atropin und Scopolamin allein angeblich beruhigende
Wirkung, welche beim Scopolamin deutlicher ausgeprägt ist und
beim Atropin von Tachykardieneigung überschattet wird (23),
Verwendung zur Prämedikation finden beide Substanzen jedoch
hauptsächlich in Kombination mit anderen Pharmaka, insbe-
sondere Opiaten, deren emetischen Nebenwirkungen sie entgegen-
wirken sollen (24,122). Auch wirken sie sekretionshemmend und
sollen vagale Reflexe dämpfen, wozu jedoch die meist verwandten
Dosen nicht ausreichend sind.
Besonders das Scopolamin hat sich als sedationsverstärkend
erwiesen (42), doch kommt es bei dieser Substanz recht häufig,
bei geriatrischen Patienten sogar fast regelmäßig, zu paradoxen
Erregungszuständen (66).

Auf die Tatsache, daß die Nebenwirkungen der Anticholinergika, insbesondere die Tachykardieneigung, Mundtrockenheit und Akkomodationsschwäche die Patienten stark irritieren, ja ihnen direkt Angst erzeugen können, ist verschiedentlich hingewiesen worden. Einige Autoren empfehlen deshalb Anticholinergika nur bei spezieller Indikation (66), andere nur bei größeren Operationen (128). Auch wurde angeregt, Atropin erst bei der Narkoseeinleitung zu verabreichen (138).

Nach einer Umfrage von Mirakhur und Mitarbeitern unter Anästhesisten in Großbritannien und Irland 1978 (127) wurden von 62 Prozent der Befragten routinemäßig Anticholinergika in der Prämedikation angewandt. Die angegebenen Gründe waren:

- 1) Anti-sekretorischer Effekt
- 2) Dämpfung vagaler Reflexe
- 3) Antiemetische Wirkung und
- 4) weniger Laryngospasmen bei der Intubation.

Deutlich wurde aber in dieser Umfrage auch ein Gewohnheitswandel besonders unter erfahreneren Anästhesisten (Registrars, Senior-Registrars und Consultants). Hier ließ sich eine Tendenz zur Anwendung kleinerer Dosen oder sogar zum Verzicht auf Routine-Anticholinergika feststellen.

Tarnow (158) wies darauf hin, daß die traditionell verwendete Atropin-Dosis von 0,5 mg nicht in der Lage ist Bradykardie, Hypersalivation und Erbrechen ausreichend sicher zu verhindern. Nach Verzicht auf die routinemäßige Anwendung von Atropin bei der Prämedikation von herzchirurgischen Patienten waren keine Nachteile für den Patienten erkennbar.

BENZODIAZEPINE

Wirkungen

Die Benzodiazepine sind Tranquilizer. Erst Anfang der sechziger Jahre in die Therapie eingeführt, gehören sie heute zu den am meisten verordneten Pharmaka überhaupt.

Die durch sie bewirkte Sedation* und Anxiolyse machen die Therapie von Angstzuständen und Schlafstörungen zu ihrem Hauptanwendungsgebiet. Antikonvulsive und muskelrelaxierende Wirkung begründen die Anwendung beim Status epilepticus, sowie in der Behandlung des Tetanus (138,67,148).

Darüber hinaus bewirken die Benzodiazepin-Derivate eine unterschiedlich starke anterograde Amnesie. Diese, den Benzodiazepinen eigentümliche Wirkung, geht interessanterweise nicht mit einem Bewußtseinsverlust einher. Besonders ausgeprägt ist sie bei höheren Dosen von Lorazepam (44,96,109,165,45,81,107) und Midazolam (siehe unten), tritt aber auch bei anderen Benzodiazepinen auf.

Nebenwirkungen und Toxizität

Die Benzodiazepine haben eine große therapeutische Breite und nur geringe Nebenwirkungen. Unter diesen steht die Atemdepression im Vordergrund (49).

Catchlove und Kafer (21) fanden beispielsweise unter Dosen von 0,14 mg Diazepam/kg KG intravenös einen signifikanten Anstieg des PaCO_2 (von mittleren $34 \pm 5,7$ torr um durchschnittliche 19% auf mittlere $40,5 \pm 4,3$ torr), sowie des Verhältnisses Totraum / Atemzugvolumen (Vd/Vt : 0,35 auf 0,47), hauptsächlich durch eine Abnahme des Atemzugvolumens (im Mittel um 20% von 553 ml auf 445 ml).

Auch sank die ventilatorische Antwort auf CO_2 als Atemstimulus in über 50% der Fälle. Die Veränderungen waren allerdings von so geringem Ausmaß, daß sie in gesunden Patienten klinisch ohne Bedeutung sind.

Kudhairi und Mitarbeiter (110) sahen an Hunden unter 2 mg/kg (!) Diazepam allerdings eine 80% Reduktion der Phrenicusaktivität für mehr als 30 Minuten.

*) Sedation (dieser Arbeit zugrunde liegende Definitionen)

Blakiston's Gould Medical Dictionary (4th edition 1979):

sedation: Lat. sedatio from sedare, to soothe (beruhigen, besänftigen), a state of lessened functional activity ... or the act of allaying anxiety and irritation.

Georges, lateinisch-deutsches Lexikon:

sedare: machen, daß sich etwas setzt; übertragen: beschwichtigen, beruhigen.

sedatio: Beruhigung der Affekte.

Noch geringer sind die Wirkungen auf das Kardio-vaskuläre System. Berichtet wird von koronarer und systemischer Vasodilatation (2,1), sowie einer Steigerung des myokardialen Blutflusses.

Ikram und Mitarbeiter (90) untersuchten Patienten mit und ohne koronare Herzkrankheit und fanden unter 0,1 mg/kg Diazepam i.v. einen Anstieg des myokardialen Blutflusses 5 min nach Injektion um durchschnittlich 73% bei Patienten mit, aber nur durchschnittlich 22,5% bei Patienten ohne koronare Herzkrankheit. Bloor, Leon und Walker fanden an Hunden erst bei Dosen von mehr als 1 mg/kg i.v. hämodynamische Veränderungen. Die selben Veränderungen bewirkte allerdings auch die alleinige Injektion einer vergleichbaren Menge des Diazepam Lösungsmittels (Propylen-Glykol, 10% Äthylalkohol, 5% Natriumbenzoat und Benzoesäure und 1,5% Benzyl-Alkohol) (16).

Auch die Häufigkeit paradoxer Reaktionen (Erregung, Angst) auf Benzodiazepine ist extrem klein, wie Hall und Zisook 1981 in einer Übersicht über die diesbezügliche Literatur feststellten (75). Relativ häufiger werden sie bei jüngeren, sehr aufgeregten Patienten beobachtet (121).

Die bisher im Gebrauch befindlichen Benzodiazepine sind entweder nicht wasserlöslich (Diazepam), oder aber in wässriger Lösung instabil. Bei intramuskulärer Injektion führen sie nicht selten zu Schmerzen an der Injektionsstelle, bei intravenöser Gabe zu Schmerzen, Thrombosen und Phlebitiden (79,105).

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Toxizität der Benzodiazepine sehr gering ist. Dies äußert sich auch in den benignen Verläufen, die nach reiner Benzodiazepin-Überdosierung beobachtet werden. Matthew, Proudfoot und Mitarbeiter sahen bei 27 Patienten mit Nitrazepam Intoxikation trotz eingenommener Mengen von bis zu 80 Tabletten (= 400 mg) Somnolenz als einziges Symptom (125). Finkle und Mitarbeiter konnten bei einer Untersuchung von 1239 Medikamenten-Todesfällen in den USA und Kanada nur in 2 Fällen Diazepam als Todesursache feststellen, also in ungefähr 0,16% (50). Bei den Autopsien wurde jeweils pulmonale und viscerale Stauung gefunden. Divoll und Mitarbeiter beobachteten nach Einnahme von bis zu 750 mg Diazepam lediglich, teils sogar nur geringe(!) Sedierung (32).

Die Situation ändert sich allerdings grundlegend bei gleichzeitiger Einnahme von anderen, zentral depressiven Pharmaka wie Äthanol, Barbituraten oder Analgetika. In solchen Fällen wurden schwere Vergiftungen gesehen, die jedoch weitgehend unabhängig von Diazepam Dosis und Plasmaspiegel waren.

Auf das Abhängigkeitspotential der Benzodiazepine soll hier nicht eingegangen werden, da es für die hier interessierende, kurzdauernde resp. einmalige Gabe keine Rolle spielt.

Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine

Die Benzodiazepine üben ihre therapeutischen Wirkungen durch Interaktion mit spezifischen Rezeptoren im ZNS aus, an die sie mit hoher Affinität binden. Der Benzodiazepin Rezeptor wirkt sodann im Sinne einer Neuromodulation verstärkend auf die Wirkung von Gamma-Amino-Buttersäure (GABA), einem wichtigen inhibitorischen Transmitter im ZNS ein (27,129,130).

Benzodiazepin Rezeptoren finden sich in der grauen Substanz von Groß- und Kleinhirn, des limbischen Systems und des Hypothalamus, sowie der Medulla und des Rückenmarks in absteigender Dichte. Die weiße Substanz enthält keine Rezeptoren (137,147). Die Benzodiazepine wirken also auf verschiedenen Ebenen auf das ZNS ein, um ihre Wirkung zu entfalten (157).

Die Bindung an den Rezeptor ist stereospezifisch und die kompetitive Bindungsfähigkeit geht der Potenz der pharmakologischen Wirkung parallel (129,137,147).

Demzufolge haben alle Benzodiazepin-Derivate prinzipiell die gleichen pharmakologischen Wirkungen. Unterschiede liegen lediglich in der Dosierung, Rezeptoraffinität (siehe Tabelle 1 Ki-Werte) und Pharmakokinetik begründet (137,145).

Die Benzodiazepine haben keine eigene GABAerge Wirkung, sie können GABA nicht substituieren, sondern lediglich die Wirkung vorhandener GABA verstärken; umgekehrt scheint auch das Vorhandensein von GABA die Benzodiazepin-Rezeptor-Affinität zu erhöhen (61,137,145). Möglicherweise handelt es sich hierbei um ein neues, endogenes neuromodulatorisches System, als dessen endogene Liganden u.a. Purinkörper, Hypoxanthin, Inosin sowie Nicotinamid genannt worden sind, die in vivo einige benzodiazepinähnliche Wirkungen haben. Ihre Rezeptoraffinität ist allerdings sehr viel geringer als die der Benzodiazepine und keine der Substanzen besitzt eine volle Benzodiazepinwirkung (157,145).

Anscheinend gibt es unter den Benzodiazepinrezeptoren verschiedene Typen (mindestens zwei, Typ I und Typ II), die sich unter anderem im Hinblick auf regionale Verteilung und chemische Selektivität unterscheiden. Dabei soll 'Typ I' der Anxiolyse-Rezeptor sein. Ob es sich hierbei um verschiedene oder interconvertible Membrankomplexe handelt, die sich möglicherweise via Alterationen der umgebenden Membranstrukturen ineinander umwandeln können, ist gegenwärtig noch unklar (120,145).

Pharmakokinetik der Benzodiazepine

Die Pharmakokinetik der Benzodiazepine folgt, stark vereinfacht einem drei Kompartiment-Modell (siehe Abbildung 2).

Die Benzodiazepine werden oral gut, nach intramuskulärer Gabe jedoch recht unterschiedlich und z.T. ungenügend resorbiert (150). Sie unterliegen einer hohen Plasma-Proteinbindung (Diazepam ungefähr 97% (99)) und haben unterschiedliche, überwiegend jedoch sehr lange Halbwertszeiten, aufgrund derer es bei längerer Anwendung zu teilweise erheblicher Kumulation kommt (71,87) (siehe Tabelle 1).

Da die Wirkungen der einzelnen Benzodiazepine (BDZ) prinzipiell gleich sind (85), hat man sie nach ihren Eliminationshalbwertszeiten in 4 Gruppen eingeteilt (71,167):

- BDZ mit langer Halbwertszeit ($t_{1/2} > 24\text{h}$)
- BDZ mit mittellanger bis kurzer Halbwertszeit ($t_{1/2} 5-24\text{h}$)
- BDZ mit sehr kurzer Halbwertszeit ($t_{1/2} < 5\text{h}$) sowie
- BDZ mit mehreren aktiven Metaboliten

Beginn und Dauer der klinischen Wirkung sind allerdings darüber hinaus von der Absorptionsrate und -geschwindigkeit, sowie von der Verteilung im Körper abhängig, d.h. die Dauer der Wirkung nach einmaliger Gabe ist allein von der Eliminationshalbwertszeit her nicht vorauszusagen (71,106).

Benzodiazepine werden in der Leber metabolisiert (de-methyliert, resp. hydroxyliert) und konjugiert, um als wasserlösliche Glucuronide zum ganz überwiegenden Teil über die Nieren ausgeschieden zu werden (8,142).

Ein enterohepatischer Kreislauf spielt bei keinem der Benzodiazepine eine Rolle, nur sehr geringe Mengen werden biliär, d.h. mit den Faeces ausgeschieden (100,8,99,106).

Während des Metabolismus entstehen z.T. wirksame Metabolite, die unter Umständen die Medikamentenwirkung deutlich verlängern können (100). Besonders häufig entsteht so z.B. Desmethyldiazepam, ein wirksames Benzodiazepin mit der längsten Halbwertszeit von allen: $t_{1/2}$ bis 120 h (150) (siehe Abbildung 1).

Die Halbwertszeit, besonders der länger wirkenden Benzodiazepine, nimmt im Alter deutlich zu, was vor allem auf eine Zunahme des rechnerischen Verteilungsraumes im Körper zurückgeführt wird (69,101,99,150). Bei Frauen ist dieser Verteilungsraum schon normalerweise größer als bei Männern (69). Auch nimmt bei Männern im Alter die Plasmaclearance für Benzodiazepine ab, bei Frauen soll sie dagegen gleichbleiben (69,71).

Ebenfalls verlängert ist die Halbwertszeit länger wirkender Benzodiazepine bei Langzeitgabe (vermutlich durch Kumulation von Desmethyldiazepam (100), bei Personen die gleichzeitig Cimetidine einnehmen (102) (Diazepam Clearance -43%(!)),

sowie bei akuten und chronischen Lebererkrankungen (150,101). Möglicherweise betreffen letztere aber nur solche Benzodiazepine, die in der Leber metabolisiert werden: Die Clearance und Halbwertszeit des Oxazepam, welches lediglich konjugiert wird, bleibt jedenfalls von Lebererkrankungen angeblich unbeeinflusst (150,152).

Eine Enzyminduktion, wie sie z.B. bei Barbituraten gesehen wird, wurde unter Langzeitbehandlung mit Benzodiazepinen nicht festgestellt (155).

Individuelle Wirkungsunterschiede

Immer wieder sind bei den Benzodiazepinen individuelle Wirkungsunterschiede aufgefallen, für die pharmakokinetische Daten allein keine ausreichende Erklärung liefern (150,108).

Besonders die Eliminationshalbwertszeit ist kein geeigneter Parameter zur alleinigen Beschreibung der klinischen Wirkung, da sie über den Konzentrationsverlauf im Bereich der Benzodiazepinrezeptoren keine Auskunft geben kann (65). Von Bedeutung sind hierfür Umverteilungsvorgänge innerhalb verschiedener Kompartimente, durch welche auch bei Substanzen mit langer Halbwertszeit relativ kurze Wirkzeiten möglich werden (z.B. Flunitrazepam (10)).

Die Benzodiazepin Plasmaspiegel korrelieren nur in bestimmten Bereichen mit der klinischen Wirkung; wie bei anderen Substanzen mit Rezeptorbindung sind außerdem die Dauer der Rezeptorbindung und die Rezeptoraffinität wichtige Wirkungsparameter. Auch ist die Dosis-Wirkungs Beziehung nicht linear, vielmehr zeigen die Benzodiazepine ein sogenanntes "ceiling Phänomen", d.h. im Verlauf einer Dosissteigerung erreicht die Wirkung ein nicht mehr steigerbares Maximum (95).

Daneben sind auch andere Gründe für die individuellen Wirkungsunterschiede diskutiert worden: So hängt die Wirkung der Benzodiazepine, die ja physiologische Hemmungsmechanismen verstärken, möglicherweise von der momentanen Aktivität eben dieser Mechanismen (GABA Konzentration) ab (95), oder aber der Effekt wird nicht durch die Höhe des Medikamentenspiegels, sondern durch dessen Anstiegsgeschwindigkeit determiniert (111, 106,33).

Wichtig ist darüber hinaus bei den Benzodiazepinen der Applikationsweg. So ist die intramuskuläre Verabreichung z.B. für Diazepam ungeeignet (150). Kanto fand 1973 langsame Absorption von Diazepam nach i.m. Injektion sowie Schmerzen an der Injektionsstelle (93), Kortilla (105) wie auch Sturdee (156) sahen nach oraler Gabe von Diazepam höhere Plasmaspiegel als nach intramuskulärer Gabe gleichhoher Dosen, darüber hinaus erwies sich auch der Ort der Injektion (m. deltoideus oder m. vastus lat.) als von Bedeutung. Dagegen fanden Greenblatt und Mitarbeiter (68) sehr gute Resorption von Lorazepam (93-100%) nach i.m. Injektion. Diese war sogar besser als die orale Aufnahme (91-95%).

Die unzuverlässige Resorption aus i.m. Depôts ist - wie auch die lokale Schmerzhaftigkeit und Venenirritation - möglicherweise auf die schlechte Wasserlöslichkeit und damit verbundene Notwendigkeit der Verwendung von Lösungsvermittlern zurückzuführen.

Benzodiazepine zur Prämedikation

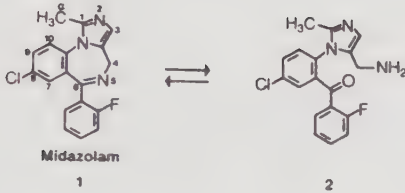
Schon seit Mitte der sechziger Jahre werden verschiedene Benzodiazepine häufig zur Prämedikation verwendet. Gute Sedation und Anxiolyse sind dabei durchgängig verzeichnete positive Merkmale (45,22,165,141,78,73), ebenso die unterschiedlich deutliche, besonders bei Lorazepam ausgeprägte anterograd amnestische Wirkung (45,165).

Im Vergleich mit Opiaten wurde besonders die bessere Anxiolyse bei wesentlich geringerer Toxizität hervorgehoben (42,168,78), sowie der stärkere positive Einfluß auf präoperative endokrine Streßparameter (Plasma-Kortisol und freie Fettsäuren) (164). Im Gegensatz zur Prämedikation mit Dehydrobenzperidol allein und in der Kombination mit Fentanyl (Thalamonal, Innovar), kam es bei Verwendung von Benzodiazepinen nicht zum Auftreten subjektiver Erregungszustände oder extrapyramidalen Nebenwirkungen. Übelkeit und Erbrechen waren nicht häufiger und die Sedation erwies sich als wesentlich deutlicher (23,135,160). Beim Vergleich zwischen Barbituraten und Benzodiazepinen schließlich imponierte neben der effektiveren Sedierung besonders die deutliche amnestische Wirkung der Benzodiazepine (170, 81,4).

Problematisch für die Verwendung zur Prämedikation erschien dagegen die lange Wirkung einiger Benzodiazepine (45,81,141), sowie die häufig schmerzhaftes i.m. Injektion mit ihrer teilweise unzuverlässigen Resorption (45,84,80) und dem verzögerten Wirkungseintritt.

Wünschenswert erscheint daher ein Benzodiazepin mit kurzer Wirkungsdauer (kurzer Halbwertszeit bei guter Korrelation zwischen klinischer Wirkung und Plasmaspiegel), welches die Vorzüge der Benzodiazepine mit guter Resorption aus intramuskulären Depots verbinden kann (73). Eine solche Substanz scheint mit dem MIDAZOLAM jetzt gefunden zu sein.

M I D A Z O L A M



Midazolam (Ro 21-3981) besitzt eine pH abhängige Ringstruktur; im sauren Bereich besteht ein Gleichgewicht zwischen der geschlossenen und der offenen Form, in auf neutralen pH gepufferten Lösungen überwiegt die geschlossene Form. Im Gegensatz zu den klassischen Benzodiazepinen enthält Midazolam keinen hydrolyseempfindlichen Lactamring und ist dadurch in wässriger Lösung sehr stabil. Midazolam als freie Base ist eine lipophile Substanz mit geringer Wasserlöslichkeit (Mitteilung des Herstellers). Über den stark basischen Stickstoff in Position 2 (pK_a 6,15 $\pm$ 0,1) bildet es Salze mit HCl, Maleat oder Lactat, die bei pH Werten unter 4 leicht wasserlöslich sind (143).

Pharmakokinetik

Die venöse, wie auch die intramuskuläre Verträglichkeit von Midazolam ist sehr gut (56).

Nach oraler Gabe erfolgt schnelle und vollständige Aufnahme (153,7,104), ein hoher "first pass" Effekt der Leber von rund 50% (9,82) läßt aber die Bioverfügbarkeit nach oraler Zufuhr dennoch nur etwa 44% betragen (7,104).

Aus intramuskulären Depots wird Midazolam ebenfalls rasch und vollständig resorbiert (9,72). Nach Mitteilung des Herstellers liegt die Aufnahme Halbwertszeit bei nur rund 10 Minuten und die Bioverfügbarkeit nach i.m. Injektion bei rund 90%.

Bereits nach 20 Minuten sind bei intramuskulärer Zufuhr maximale Blutspiegel erreicht, nach ungefähr 80 Minuten sind die durch intramuskuläre und intravenöse Gabe erzielten Blutspiegel identisch (siehe Abbildung 3)(173,30).

Die Plasma-Protein-Bindung liegt bei 94% (7,115). Während der initialen Verteilungsphase (30-40 min) liegt die Plasmahalbwertszeit bei ungefähr 8 Minuten, in der sich anschließenden

Eliminationsphase ($t_{1/2\beta}$) bei ungefähr 150 min (153,9,7,115,116,70).

Für die totale Plasma-Clearance werden Werte von 300 - 600 ml/min angegeben (153,9,7,115), sie ist anscheinend bei Frauen etwas höher (116) und sowohl von der eingenommenen Körperposition (liegend, stehend) als auch von circadianen Rhythmen abhängig. Besonders groß ist sie morgens vor dem Aufstehen (104).

Die Elimination des Midazolams erfolgt fast ausschließlich durch Biotransformation in der Leber und zwar zu glukuronisiertem 1-hydroxymethyl-Midazolam, dem "Hauptmetaboliten" (9). Im Plasma sind die Spiegel des unveränderten Midazolams recht niedrig und individuell unterschiedlich. Auch hier dominiert der konjugierte 1-hydroxymethyl-Metabolit, wobei allerdings die Spiegel des freien (nichtkonjugierten) Metaboliten geringer sind als die des freien Midazolams (82). (siehe Abbildung 1 und 2) ,

Innerhalb von 24 Stunden werden über 90% einer oralen Dosis über die Nieren ausgeschieden. Aktive Metabolite spielen für die Wirkung des Midazolams keine Rolle.

Wirkungen

Midazolam verfügt über die typischen Benzodiazepin-Wirkungen, es zeigt Anxiolyse, Sedation, antikonvulsive Wirkung, Muskelrelaxation (143,83,92), sowie eine ausgeprägte anterograd amnestische Wirkung (47,6).

Berichtet wird von einer guten Korrelation zwischen Plasmaspiegel und dynamischer Wirkung sowie von schnellem, zuverlässigem Wirkungseintritt (7,173,30). Bei i.v. Gabe erreicht die Wirkung bereits nach 3 Minuten ihr Maximum, nach i.m. Injektion nach 20 Minuten. Psychometrische Tests zeigen bereits ab der 2. Stunde eine Tendenz zur Normalisierung, nach 4 Stunden ist in der Regel keine Wirkung mehr objektivierbar obgleich die subjektiven Wirkungen (leichte Benommenheit) manchmal bis zu 6 Stunden andauern.

Besonders ausgeprägt ist die sedative Wirkungskomponente.

Wirkungen auf andere Systeme

Atmung

Allgemein wird die durch Midazolam verursachte Atemdepression als gering und der des Diazepam vergleichbar beurteilt. Forster, Juge und Morel (57) sahen nach 0,15 mg/kg Midazolam i.v. einen Anstieg des PaCO_2 von $33,9 \pm 2,3$ auf $38,6 \pm 3,2$ mmHg, der PaO_2 blieb unverändert. Forster (56) fand bei äquipotenten Dosen von Midazolam (0,15 mg/kg) und Diazepam (0,30 mg/kg) eine gleichstarke Reduktion der Atemantwort auf CO_2 und eine identische

Herabsetzung des Atemverschlußdruckes. Er schloß daraus auf eine direkte Depression des Atemzentrums (54). Brown und Mitarbeiter beobachteten 30 bis 97 sec nach 10 mg Midazolam i.v. regelmäßig durchschnittlich 18 sec lange Apnoe-Phasen. Anschließend war aber die Atemfrequenz ihrer Patienten nicht mehr verändert (19). Dagegen sahen Baber und Mitarbeiter (12) nur bei 14 von 57 Patienten Apnoe, dafür aber eine Verminderung der Atemfrequenz von durchschnittlich 13,7/min auf 12,8/min 2 Minuten nach der Injektion.

Langrehr und Erdmann (112) berichteten von nur geringer Atemdepression nach Midazolam, Diazepam und Flunitrazepam allein, welche sich aber durch Kombination mit anderen zentral depressiven Pharmaka deutlich verstärkte.

Im Gegensatz zu allen anderen Beobachtungen stehen die von Grote und Mitarbeitern (72). Sie sahen schon nach intramuskulären Dosen von 0,075 mg/kg und 0,1 mg/kg Midazolam so ausgeprägte Tiefschlafphasen, daß die Atmung einiger Patienten durch Esmarchschen Handgriff erleichtert werden mußte.

Kardiovaskuläres System

Die Wirkungen des Midazolams auf Herz und Kreislauf sind gering und gefährden auch bei höherer Dosierung nicht die kardiovaskuläre Stabilität. Berichtet wird allgemein von einer tendenziellen Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie einer leichten Erhöhung der Pulsfrequenz bei Dosen von mehr als 0,05 mg/kg (117,169). So sahen Morel und Mitarbeiter (132) nach 0,15 mg/kg i.v. eine Verminderung des mittleren arteriellen Druckes um 19% nach 5 min. Die Pulsfrequenz stieg um 4%. Baber und Mitarbeiter (12) gaben ebenfalls 0,15 mg/kg Midazolam i.v. und fanden eine Abnahme des systolischen Druckes von mittleren 128 mmHg auf 114 mmHg, bei gleichzeitiger Abnahme des mittleren diastolischen Druckes von 75 mmHg auf 67 mmHg. Schulte-Sasse, Hess und Tarnow beobachteten nach 0,2 mg/kg Midazolam i.v. Veränderungen, die denen bei tiefem Schlaf ähnlich waren. Bei Patienten mit Herzklappenfehlern blieb die Pumpleistung erhalten, wohl aufgrund einer Tendenz zur Reduktion des peripheren Widerstandes (149), die auch AlKudhairi und Mitarbeiter mitteilen (5). Fragen und Mitarbeiter (59) sahen keine hämodynamischen Veränderungen nach 0,05 mg/kg Midazolam i.v. und Jones, Stehling und Zauder beobachteten an Hunden erst bei Dosen von 1,0 mg/kg bis 10,0 mg/kg (!) deutliche Veränderungen der Herzfrequenz (+ 10-20%), des mittleren arteriellen Druckes (- 10-20%), sowie der Herzförderleistung (+ 10-12%) (91).

Cerebrale Durchblutung und Sauerstoffverbrauch

Midazolam vermindert die Hirndurchblutung und erhöht den cerebrovaskulären Widerstand (57,114). Diese Veränderungen werden jedoch zum Teil durch die, ebenfalls von Midazolam verursachte CO_2 Retention ausgeglichen (57).

Bei Patienten mit erhöhtem intrakranielltem Druck senkt Midazolam diesen signifikant, wohingegen vorher normale intrakranielle Druckverhältnisse unverändert bleiben (114). Darüber hinaus soll Midazolam bei cerebraler Hypoxie protektiv wirken (3). So fanden Nugent und Mitarbeiter (140) in Hunden bei cerebralem Sauerstoffmangel bis zu 2,8 fach verlängerte Überlebenszeiten durch Midazolam. Dieser Effekt war deutlich stärker ausgeprägt als bei Diazepam (1,6 fach), aber immer noch wesentlich schwächer als bei den Barbituraten (4 fach).

Midazolam wirkt deutlich antikonvulsiv. In gleichen, intramuskulären Dosen verhindert es Lidocain-, Bupivacain- und Etidocain-induzierte Krampfanfälle effektiver als Diazepam oder Lorazepam (92).

Zusammenfassend lässt sich sagen, daß Midazolam keine Wirkungen zeigt, die seiner Anwendung in der Anästhesie entgegenstehen könnten, es ist vielmehr ein Medikament mit bemerkenswert geringen Auswirkungen auf respiratorische und hämodynamische Parameter.

E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

Methode

Mit der vorliegenden Untersuchung sollte die Wirkung von Midazolam als Medikament zur intramuskulären Prämedikation sowohl aus der Sicht des Anästhesisten (Fremdbeurteilung) als auch der des Patienten (Selbstbeurteilung) untersucht und mit derjenigen einer Standardprämedikation verglichen werden.

Zu diesem Zweck erhielten 98 Patienten der urologischen Klinik der FU-Berlin entweder Midazolam (n=55) oder Dolantin/Atosil (n=43), jeweils in Kombination mit 0,5 mg Atropin, circa 60 Minuten vor Einleitung der Narkose als intramuskuläre Prämedikation (Injektion in den m. glutaeus max.).

Die Dosierung des Midazolams erfolgte hierbei anhand einer, in Voruntersuchungen zur Dosisfindung sowie mit Hinblick auf die Literatur entwickelten Dosierungstabelle, in welcher Alter, Geschlecht und Aufregung der Patienten Berücksichtigung finden (siehe Tabelle 3).

Dolantin wurde, wie bisher allgemein gebräuchlich, mit 1 mg/kg dosiert und jeweils mit 50 mg Atosil kombiniert.

Zur Untersuchung kamen Patienten von 17 bis 83 Jahren mit ASA Staten* von I bis III sowie verschiedenen urologischen Operationen, wie sie während des Untersuchungszeitraumes (Dezember 1982 bis Februar 1983) anfielen. Jede Auswahl hinsichtlich Art oder Dauer der Operation, sowie des Geschlechts oder Alters der Patienten wurde vermieden, um realitätsnahe Testbedingungen zu erhalten.

* ASA Staten (physical status before operation) nach:

-New Classification of Physical Status; Anesthesiology 24 (1963) 111

-Grading of Patients for Surgical Procedures; Anesthesiology 2 (1941) 281

Die Patienten wurden ausführlich über Sinn und Zweck der Untersuchung aufgeklärt und waren sämtlich mit ihrer Teilnahme an der Erprobung eines noch nicht in Deutschland im Handel befindlichen Medikaments einverstanden. Sie erfuhren nicht, welche der beiden Prämedikationen ihnen verabreicht wurde. Über die Zugehörigkeit zur Midazolam- respektive Dolantin/Atosil-Gruppe entschied allein der Operationszeitpunkt; während des Dezember und der ersten Hälfte des Januar erhielten alle Patienten Midazolam, danach operierte erhielten Dolantin/Atosil. Die so entstandenen Gruppen unterschieden sich statistisch nicht voneinander (siehe Tabelle 2).

Patienten beider Gruppen erhielten, sofern sie ausdrücklich danach verlangten, am Vorabend als Schlafmittel 1 mg Flunitrazepam p.o.

Die Untersuchung stützte sich auf drei Erhebungszeitpunkte T_0 , T_1 und T_2 , zu denen jeweils derselbe Untersucher die Patienten nach kurzem Gespräch beurteilte, und diese außerdem mit einfachen Fragebögen ihre eigene Situation einschätzten. (Siehe abgedruckte Erhebungs- und Fragebögen Seite 73 ff).

Zeitpunkt T_0 : Präoperative Visite am Vorabend der Operation.

Während dieser ca. 15 minütigen Visite wurden die Patienten über Art und Umfang der Narkose, wie auch über die Prämedikationsuntersuchung eines noch nicht im Handel befindlichen Medikaments informiert und ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Untersuchung eingeholt.

Sodann wurden sie gebeten, auf einem kurzen Fragebogen ihre momentane Situation, d.h. ihre Unruhe und ihre Angst zu beurteilen sowie die Anzahl schon erlebter Vor-Operationen anzugeben.

Der Untersucher beurteilte die Patienten hinsichtlich ihrer Sedation (Wachheitsgrad), Erregung/Unruhe und Angst jeweils anhand von 4-Punkte Skalen (siehe Seite 73 ff).

Außerdem wurden Puls und Blutdruck gemessen und dokumentiert.

Anhand des gewonnenen Eindrucks vom Patienten wurde dann die zu verabreichende Midazolam Dosis festgelegt, bzw. nach dem Körpergewicht die Dolantin/Atosil Dosis.

Verabreicht wurde die Prämedikation in normaler Weise ungefähr 60 Minuten vor OP-Beginn durch das Pflegepersonal auf den Stationen.

Zeitpunkt T_1 : Ungefähr 45 Minuten nach Verabreichung der Prämedikation, im Einleitungsraum.

Nach erneutem kurzem Gespräch mit dem Patienten beurteilte der Untersucher wiederum Sedation, Erregung/Unruhe und Angst der Patienten. Auch die Patienten selber wurden erneut aufgefordert, ihre Aufregung und Angst einzuschätzen. Verwendet wurden die gleichen Kriterien wie bei T_0 .

Außerdem wurden die Patienten eingehend nach Nebenwirkungen oder Unzulänglichkeiten der Prämedikation befragt.

Schließlich wurde den Patienten die stark vergrößerte Zeichnung einer Taschenuhr (memory card, siehe Abbildung 4) gezeigt und sie wurden gebeten, den dargestellten Gegenstand zu benennen und anschließend die Uhrzeit abzulesen.

Blutdruck und Puls wurden erneut notiert.

Zeitpunkt T_2 : Am Mittag des auf die Operation folgenden Tages.

Die Patienten wurden erneut besucht und detailliert befragt nach lokalen Irritationen durch die i.m. Spritze, präoperativen Nebenwirkungen und unangenehmen Erinnerungen. Auch sollten sie ihren allgemeinen Eindruck von der Prämedikation mitteilen.

Patienten, die schon früher einmal operiert worden waren und sich daran gut erinnerten, wurden gebeten, die diesmalige Prämedikation mit der vorangegangenen Operation zu vergleichen.

Die Patienten wurden sodann gefragt, ob sie sich erinnerten, vor der Operation ein Bild gezeigt bekommen zu haben und wenn ja, was dieses Bild darstellte. Erinnerten sie sich nicht spontan, so wurde erneut das Bild der Taschenuhr gezeigt und gefragt,

ob sie diese Zeichnung schon jemals gesehen hätten.
Zum Schluß wurden die Patienten gefragt, wann die Erinnerung aufgehört und wann sie wieder eingesetzt habe.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels χ^2 Kontingenztest sowie dem Wilcoxon-Test für paarige Stichproben.

ER G E B N I S S E

55 Patienten erhielten Midazolam/Atropin; 43 Patienten wurden mit Dolantin/Atosil/Atropin prämediziert. Die entstandenen Gruppen erwiesen sich als vergleichbar (siehe Tabelle 2).

Sedation (Fremdbeurteilung)

Midazolam/Atropin, in den nach Schema (siehe Tabelle 3) gegebenen Dosen, erwies sich in der Beurteilung durch den Untersucher (Tabelle 6) als signifikant ($p < 0,001$) effektiveres Sedativum als Dolantin 1 mg/kg/Atosil 50 mg/Atropin 0,5 mg.

Dies zeigte sich sowohl bei Auswertung der Ergebnisse der Gesamtgruppe, als auch bei Betrachtung der, der Midazolam-Dosierungstabelle zugrunde liegenden Untergruppen (Frauen, ältere, mittelalte und jüngere Patienten).

In der Gesamtgruppe der Midazolam Patienten ($n=55$) waren vor Verabreichung des Medikaments (T_0) 9 Patienten (16,4%) mangelhaft sediert, d.h. übererregt-agitiert. (Dolantin/Atosil ($n=43$) 4 Pat. = 9,3%). 45 Patienten (81,8%) zeigten vorher keine Sedation, d.h. es war keine sedierende Medikamentwirkung irgend einer Art zu erkennen (Dolantin/Atosil 39 Pat. = 90,7%).

Im Einleitungsraum, unmittelbar vor Einleitung der Narkose (T_1) war nach Midazolam kein Patient mehr agitiert und nur noch 1 Patient (1,8%) nicht merklich sediert (Dolantin/Atosil 12 Pat. = 27,9%). Wenig Sedation zeigten nach Midazolam 23 Patienten (41,8%) und 31 Patienten (56,4%) erwiesen sich als gut sediert (Dolantin/Atosil 23 Pat. = 53,5% und 3 Pat. = 7,0%), d.h. sie schliefen leicht, waren aber jederzeit weckbar und kooperativ.

Die Ergebnisse der Untergruppen zeigten sämtlich die gleiche Tendenz, wobei allerdings die Patientenzahlen in einigen Gruppen für statistisch valide Auswertung als zu klein erschienen (Tabelle 13 bis 26).

Erregung/Unruhe

Ebenfalls signifikant deutlicher ($p < 0,001$) vermindert durch Midazolam als durch Dolantin/Atosil wurde die, dem Untersucher auffällige, Erregung bzw. Unruhe der Patienten (Tabelle 6).

Am Vorabend der Operation (T_0) waren 24 Patienten (43,6%) der Midazolam Gruppe deutlich unruhig/erregt und 5 (9,1%) sogar stark (Dolantin/Atosil 15 Pat. = 34,9% und 4 Pat. = 9,3%).

45 Minuten nach Verabreichung der Prämedikation (T_1) zeigten in der Midazolam Gruppe nur noch 2 Patienten (3,6%) Zeichen deutlicher und kein Patient mehr starker Erregung/Unruhe (Dolantin/Atosil 10 Pat. = 23,3% und 6 Pat. = 13,9%).

Vorherrschend war in der Midazolam Gruppe nach Verabreichung des Medikaments wenig (14 Patienten = 25,5%) bzw. nicht merkbare Erregung/Unruhe (39 Patienten = 70,9%) (Dolantin/Atosil 6 Pat. = 13,9% und 21 Pat. = 48,8%) gegenüber 19 Midazolam Patienten (34,5%) mit wenig und nur 7 (12,7%) ohne merkbare Erregung/Unruhe am Vorabend. (Dolantin/Atosil 15 Pat. = 34,9% und 4 Pat. = 9,3%).

Das gleiche Ergebnis, nämlich eine signifikant ($p < 0,001$) deutlichere Verminderung der präoperativen Erregung/Unruhe zeigte auch die von den Patienten selbst vorgenommene Einschätzung ihrer eigenen Situation (Tabelle 7). Hatten sich am Vorabend (T_0) noch 21 Patienten (38,2%) der Midazolam Gruppe als deutlich und sogar 11 (20%) als stark unruhig/erregt eingeschätzt (Dolantin/Atosil 20 Pat. = 44,2% und 7 Pat. = 16,3%), so waren es unmittelbar vor Einleitung der Narkose (T_1) nur noch 6 Patienten (10,9%) der Midazolam Gruppe, welche sich als deutlich unruhig/erregt einstufen und kein einziger fand sich mehr stark erregt. (Dolantin/Atosil 19 Pat. = 44,2% und 5 Pat. = 11,6% (!), d.h. unter dieser Medikation fühlte sich mehr als die Hälfte der Patienten unmittelbar vor der Operation deutlich oder stark erregt!)

Angst

Auch die Angst konnte Midazolam den Patienten signifikant wirkungsvoller nehmen als Dolantin/Atosil. Dieser Effekt erschien

allerdings dem Untersucher (Fremdbeurteilung) etwas stärker ($p < 0,001$) als den Patienten selber ($p < 0,02$) (Tabelle 6, Tabelle 7). In der Fremdbeurteilung erschienen am Vorabend (T_0) 20 Patienten (36,4%) der Midazolam Gruppe als deutlich und 4 Patienten (7,3%) sogar als stärker ängstlich (Dolantin/Atosil 13 Pat. = 30,2% und 5 Pat. = 11,6%). Nach Erhalt der Prämedikation (T_1) sanken diese Zahlen in der Midazolam Gruppe auf nur mehr einen Patienten (1,8%) mit deutlicher und überhaupt keinen Patienten mit starker erkennbarer Angst (Dolantin/Atosil 10 Pat. = 23,3% und 5 Pat. = 11,6%, d.h. unter dieser Medikation erschienen noch ein Drittel der Patienten direkt vor der Operation dem Untersucher deutlich oder sogar stark ängstlich!).

Die Midazolam-Patienten selber fühlten am Vorabend der Operation (T_0) nach eigener Einschätzung in 9 Fällen (16,4%) deutliche und in einem Fall (1,8%) sogar starke Angst (Dolantin/Atosil 6 Pat. = 13,9% und 1 Pat. = 2,3%).

Nach Erhalt der Prämedikation gaben in der Midazolam Gruppe nur noch 3 Patienten (5,4%) deutliche Angst an; starke Angst verspürte keiner der Patienten mehr. (Dolantin/Atosil 7 Pat. = 16,3% und 2 Pat. = 4,6%, d.h. trotz Dolantin/Atosil Prämedikation fühlten sich unmittelbar vor der Operation mehr Patienten deutlich oder stark ängstlich als am Abend zuvor!).

Wirkungen auf Blutdruck und Pulsfrequenz (Tabelle 5)

Unter Midazolam sanken der systolische ($p < 0,001$) wie auch der diastolische ($p < 0,01$) Blutdruck signifikant, wenn auch geringfügig von mittleren 139,36 mm Hg syst. (Spanne: 105 mm Hg bis 200 mm Hg) bei T_0 auf 125,82 mm Hg syst. (Spanne: 90 mm Hg bis 190 mm Hg) bei T_1 , sowie von mittleren 82,27 mm Hg diast. (Spanne: 50 mm Hg bis 100 mm Hg) bei T_0 auf 75,09 mm Hg diast. (Spanne: 50 mm Hg bis 100 mm Hg) bei T_1 . Diese Veränderungen waren klinisch nicht von Bedeutung.

Die Pulsfrequenz zeigte unter Midazolam zwar eine geringfügige Steigerungstendenz, jedoch war diese Steigerung nicht signifikant und es fiel darüber hinaus auf, daß am Vorabend (T_0) die höchste gemessene Pulsfrequenz bei 126/min lag, wohingegen im Einleitungsraum (T_1) die höchste Pulsfrequenz bei 112/min gemessen wurde. Dolantin/Atosil zeigte keine signifikanten Wirkungen auf den systo-

lischen oder diastolischen Blutdruck, wohl aber stieg die Pulsfrequenz unter dieser Kombination signifikant häufig ($p < 0,05$) an und zwar von mittleren 78,6/min am Vorabend (T_0) auf mittlere 83,6/min bei Ankunft im Einleitungsraum (T_1).

Allgemeineindruck (Tabelle 8)

Die überwiegende Mehrzahl der Midazolam Patienten - befragt wurden nur 54 Patienten, da ein Patient wegen Re-Operation keine Angaben machen konnte - empfanden rückblickend (Befragung T_2) die Prämedikation mit Midazolam als gut (39 Patienten = 72,2%), d.h. sie würden bei einer späteren Operation gerne wieder dieselbe Prämedikation wählen. 11 Patienten (20,4%) bewerteten sie indifferent und 4 Patienten (7,4%) waren enttäuscht.

Die gegebenen Begründungen für die schlechte Bewertung waren:

- 1) Pat.Nr.6, Dosis Midazolam 10 mg (0,19 mg/kg), weibl., 36 J., 5 Vor-Operationen; hatte postoperativ schlimmeres Erbrechen als bei vorherigen 5 Operationen und klagte über mangelhafte präoperative Beruhigung. Die Patientin, Jugoslawin, war in verzweifelter Grundstimmung und sah in den immer wieder notwendigen Nierenoperationen den Grund ihres schlechten Allgemeinzustandes.
- 2) Pat.Nr.36, Dosis Midazolam 12,5 mg (0,21 mg/kg), weibl., 44 J., keine Vor-Operationen, hatte bessere Sedation erwartet, hätte präoperativ gern geschlafen.
- 3) Pat.Nr. 38, Dosis Midazolam 10 mg (0,12 mg/kg), männl., 32 J., 1 Vor-Operation, hatte bei der erst kurz zurückliegenden ersten Operation eine Diazepam-Prämedikation als besser empfunden. Jetzt auch über die ungünstige Prognose (Diagnose: Seminom) besser informiert.
- 4) Pat.Nr.55, Dosis Midazolam 7,5 mg (0,09 mg/kg), männl., 71 J., mehrere Vor-Operationen, war mit Sedation und Anxiolyse unzufrieden.

Von den 42 rückblickend befragten Dolantin/Atosil Patienten - eine Patientin fiel postoperativ in ein Valium Entzugsdelir und konnte keine Angaben machen - hatten 20 (47,6%) einen guten Eindruck von der erhaltenen Prämedikation, 12 (28,6%) äußerten sich indifferent und 10 Patienten (23,8%) waren mit der gegebenen Prämedikation unzufrieden.

Die Begründungen hierfür waren:

- 1) Pat.K 7, männl., 28 J., 2 Vor-Operationen war präoperativ seit der Spritze so aufgeregt, daß im Einleitungsraum 5 mg Diazepam i.v. gegeben werden mußten.
- 2) Pat.K 11, männl., 72 J., 1 Vor-Operation, fühlte sich präoperativ nicht beruhigt.
- 3) Pat.K 15, weibl., 68 J., 2 Vor-Operationen, hatte mehr Sedation erwartet.
- 4) Pat.K 18, männl., 72 J., 7 Vor-Operationen, hatte bei letzter Operation Diazepam (i.m.?) zur Prämedikation bekommen, welches besser wirkte.
- 5) Pat.K 20, männl., 25 J., keine Vor-Operation, erlebte die Prämedikation als wirkungslos.
- 6) Pat.K 21, männl., 68 J., 1 Vor-Operation, zitterte präoperativ trotz 85 mg Dolantin/50 mg Atosil am ganzen Leibe.
- 7) Pat.K 26, männl., 76 J., 2 Vor-Operationen, fühlte sich präoperativ nicht beruhigt.
- 8) Pat.K 28, weibl., 55 J., mehrere Vor-Operationen, war nicht ausreichend beruhigt.
- 9) Pat.K 35, männl., 22 J., keine Vor-Operation, empfand die Prämedikation als wirkungslos.
- 10) Pat.K 39, männl., 17 J., 1 Vor-Operation, fühlte keine Wirkung der Prämedikationsspritze.

Damit erwies sich die Midazolam Prämedikation in den Augen der Patienten signifikant häufiger als gut ($p < 0,05$) als die Dolantin/Atosil Prämedikation, von welcher immerhin fast jeder vierte Patient enttäuscht war.

36 Patienten der Midazolam Gruppe erinnerten sich an die Wirkungen früher erhaltener Prämedikationen (Dolantin/Atosil - 26), von diesen fanden 13 (36,1%) die Midazolam Prämedikation besser (Dolantin/Atosil 3 Pat.=11,5%), 20 Patienten erlebten sie als genauso gut (Dolantin/Atosil 21 Pat.=80,8%) und 3 Patienten (8,3%) als schlechter als vorhergegangene Prämedikationen (Dolantin/Atosil 2 Pat.=7,7%)(Tabelle 9).

Begründungen für die schlechte Vergleichsbeurteilung:

Midazolam: Patient Nr. 37 hatte beim letzten Mal (Substanz?) präoperativ richtig geschlafen, diesmal präoperativ Schlaf vermisst.
Pat. Nr 38 und Pat. Nr. 55 selbe Begründung wie oben.

Dolantin/Atosil:

Patient K 18 gab keine Begründung an.
Patient K 24 selbe Begründung wie oben.

Amnesie (Tabelle 10)

Vor der Operation, im Einleitungsraum (T_1) erkannten alle Patienten der Midazolam Gruppe die gezeigte Zeichnung (siehe Abbildung 4) als Uhr. Nur ein Patient (1,8%) las sie nicht richtig ab, die anderen 54 Patienten (98,2%) gaben die Uhrzeit richtig als 17 Uhr 12 Minuten an.

In der Dolantin/Atosil Gruppe erkannten 41 Patienten (95,3%) die Uhr und lasen richtig ab, 1 Patient erkannte die Uhrzeit falsch (2,3%) und 1 Patient war so stark sediert, daß er die Uhr nicht mehr als solche erkannte (2,3%).

Befragt am Tag nach der Operation (T_2), ob sie sich daran erinnerten, vor der Operation ein Bild gezeigt bekommen zu haben, erinnerten sich von den 54 befragten Midazolam Patienten - ein Patient konnte wegen Re-Operation keine Angaben machen - 19 (35,2%) spontan an die gezeigte Uhr, 1 Patient (1,8%) erinnerte sich vage an "eine Zeichnung", ohne genau zu erinnern was diese zeigte. (Dolantin/Atosil Gruppe 33 Pat.=78,6% und 3 Pat.=7,1%).

Nach erneutem Zeigen der gezeichneten Taschenuhr (memory card) erinnerten sich weitere 11 Patienten (20,4%) der Midazolam Gruppe und 2 Patienten (4,8%) der Dolantin/Atosil Gruppe.

Selbst nach erneutem Zeigen keine Erinnerung, das Bild schon jemals gesehen zu haben hatten 23 Patienten (42,6%) welche Midazolam und immerhin 4 Patienten (9,5%), die Dolantin/Atosil erhalten hatten. (Auch in der Dolantin/Atosil Gruppe konnte eine Patientin keine Angaben bei T₂ machen, da sie postoperativ in ein Valium Entzugsdelir geriet).

Demnach hätten also 34 von 54 befragten Midazolam Patienten ohne erneute Demonstration und ausdrückliche Frage die als "memory card" verwendete Uhr nicht erinnert (63%!). Von den 42 befragten Dolantin/Atosil Patienten dagegen nur 6 (14,3%).

Damit war die durch Midazolam bewirkte Amnesie signifikant deutlicher ($p < 0,001$) als die unter Dolantin/Atosil beobachtete.

Amnesie-Dauer (Tabelle 11)

Demgegenüber gaben jedoch 28 Patienten (51,8%) aus der Midazolam Gruppe am Tag nach der Operation (T₂) an, erst bei Einleitung der Narkose das Bewußtsein verloren zu haben und erinnerten sich an einige Details aus dem Einleitungsraum, wie das Anlegen der Verweilkanüle oder die Tropfinfusion (Dolantin/Atosil 39 Pat.=95,1%).

5 Midazolam-Patienten (9,3%), welche Teilnarkosen (Lumbal- oder Peridural-anästhesie) erhalten hatten, zeigten vage Erinnerung an einige Details während der Operationsvorbereitung, manche auch noch an Einzelheiten während der Operation (Dolantin/Atosil Gruppe 2 Pat.=4,9%). Schon auf der Station das Bewußtsein verloren hatten 21 Patienten (38,9%) unter Midazolam und kein einziger Patient unter Dolantin ($p < 0,001$).

Beim postoperativen Nachschlaf fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Prämedikationen.

Bereits im Op-Vorraum erwachten 2 der Midazolam (3,7%) und einer (2,4%) der Dolantin/Atosil Patienten. Erst auf der Wachstation erwachten 47 Patienten (87,0%) der Midazolam und 38 Patienten (92,6%) der Dolantin/Atosil Gruppe; in Teilnarkose die ganze Zeit über "wach" waren 5 Midazolam (9,3%) und 2 Dolantin/Atosil (4,9%) Patienten.

Diese Ergebnisse legen den Schluß nahe, daß für die Dauer und Tiefe des postoperativen Nachschlafes ausschließlich die Narkose selber und nicht die Prämedikation von Bedeutung war und daß jedenfalls die Midazolam-Wirkung nicht in die postoperative Phase hineinreichte.

Nebenwirkungen und lokale Irritationen (Tabelle 12)

In der Midazolam Gruppe traten als einzige unerwünschte Wirkungen präoperativ Schwindelgefühl (2 Patienten = 3,6%) und Kopfschmerzen (6 Patienten = 11%), sowie in einem Fall eine bis zur Narkoseeinleitung schmerzhaft injektionsstelle (1,8%) auf. Interessanterweise erinnerte sich jedoch keiner der betroffenen Patienten am Tag nach der Operation (T_2) noch an die präoperativ angegebenen Beeinträchtigungen.

Demgegenüber klagten 10 Patienten (23,3%) nach Dolantin/Atosil (T_1) über Schwindelgefühl, ein Patient über Übelkeit (2,3%), einer über Kopfschmerz (2,3%) und 8 Patienten (18,6%) hatten die intramuskuläre Injektion als kurzzeitig unangenehm empfunden. Ein älterer Patient war mit der gegebenen Dosis Dolantin/Atosil (85 mg Dolantin und 50 mg Atosil bei entsprechendem Körpergewicht) deutlich übersediert und war im Einleitungsraum gerade noch zum Öffnen der Augen zu bewegen. Eine Patientin hatte präoperativ nach 75 mg Dolantin/50 mg Atosil unerfreuliche Halluzinationen (Schränke wurden immer größer und drohten zu stürzen, Türen begannen zu wackeln) und erinnerte sich postoperativ auch daran (T_2). Am Tag nach der Operation (T_2) erinnerten 1 Dolantin/Atosil Patient Übelkeit (2,3%), ein weiterer Kopfschmerzen (2,3%), sieben Patienten (16,2%) erinnerten die Injektion als kurzfristig unangenehm, 2 Patienten als länger anhaltend schmerzhaft (4,6%).

Der Narkoseverlauf war in allen beobachteten Fällen,
sowohl nach Dolantin/Atosil/Atropin als auch nach
Midazolam/Atropin komplikationslos.

DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Wirkungen von Midazolam als Medikament für die intramuskuläre Prämedikation unter klinischen Normalbedingungen zu untersuchen und mit denen von Dolantin/Atosil zu vergleichen.

Da als wesentlichste Prämedikationsziele heute nach allgemeiner Auffassung Sedation und Anxiolyse gelten, stellt sich das Problem der Messung von Angst im Rahmen einer solchen Untersuchung.

Zwar existieren in der Psychiatrie und Psychologie zahlreiche Tests zur Messung und Quantifizierung von Angst, doch sind diese unseres Erachtens zu zeitaufwändig und erfordern zu ausgedehnten Untersucher-Patienten Kontakt, um bei der Erfassung von Prämedikationseffekten von Nutzen zu sein (siehe Arbeiten 168,15).

Noris und Baird (139) befragten 1967 500 Patienten nach ihrer präoperativen Angst und stellten dabei fest, daß je intensiver sie fragten, desto mehr "Angst" angegeben wurde. Morrisson, Hill und Dundee (133) analysierten in einer methodenkritischen Arbeit 10 000 von ihnen selbst untersuchte Fälle von Prämedikationserprobungen und fanden als mögliche, die Untersuchungsergebnisse verfälschende Faktoren neben der Art der zu erwartenden Operation und Narkosedauer auch die Anzahl der präoperativen Visiten, d.h. je öfter die Patienten präoperativ besucht wurden, desto weniger hatten die Untersuchungsergebnisse mit der Medikamentenwirkung zu tun. Andererseits steht aber fest, daß einzig die Selbsteinschätzung der Patienten den anxiolytischen Effekt einer Prämedikation zuverlässig objektivieren kann, da Fremdbeurteilung durch den Untersucher allein sich häufig als wenig zuverlässig erwiesen hat (81,160,53).

Immer wieder ist darüber hinaus auf eine Vereinheitlichung der Testmethoden gedrängt worden, um die Ergebnisse verschiedener Studien vergleichbar zu machen (76,158,35).

Wir verwendeten daher mit nur geringen Abwandlungen die von Dundee, Moore und Nicholl 1962 (35) vorgeschlagene und seither in zahlreichen Arbeiten zur Prämedikation angewandte Methodik, deren Durchführung sich streng an die normale Klinikroutine anpaßt.

Dosierung

Midazolam ist bisher hauptsächlich als Medikament zur i.v. Narkoseeinleitung untersucht worden (169,12,14,26,51,55,62,88,94, 58,63), wobei seine Eignung recht unterschiedlich, wegen des verzögerten Wirkungseintritts sowie individueller Wirkungsunterschiede jedoch überwiegend skeptisch beurteilt wird.

So fanden Forster und Mitarbeiter (55) mit 0,15 mg/kg i.v. Midazolam unbefriedigende Ergebnisse in unprämedizierten Patienten, die Wirkung war allerdings bei Männern etwas besser als bei Frauen. Berggren und Eriksson (14) brauchten durchschnittlich $0,36 \pm 0,01$ mg/kg zur zuverlässigen Einleitung der Narkose.

Dundee und Mitarbeiter (46) gaben intravenöse Dosen von 5 und 10 mg an 9 Freiwillige und fanden große Unterschiede der individuellen klinischen Wirkung, die aber unabhängig waren vom Gewicht der Probanden. So zeigte die kleinste Person auch den kleinsten Effekt.

Lupolover und Buch schließlich (124) behandelten Patienten mit Schlaflosigkeit mit oralen Midazolam Dosen von 10 bis 20 mg und brauchten dabei bei älteren Patienten geringere Dosen.

Mit Hinblick auf diese Ergebnisse, sowie Erfahrungen in eigenen Vorstudien zur Dosisfindung, entschlossen wir uns zur Verabreichung gestaffelter Dosen nach Alter, Geschlecht und Erregungszustand der Patienten, anstatt nach Körpergewicht zu dosieren.

Die von uns nach dem in Tabelle 3 angegebenen Dosierungsschema verwendeten i.m. Prämedikationsdosen (Tabelle 4) erscheinen im Hinblick auf die bisher vorliegende Literatur als zum Teil recht hoch (bis zu 0,26 mg/kg bei durchschnittlichen 0,126 mg/kg) doch beobachteten wir keine überstarken Wirkungen, wie sie von Grote (72) für die Verwendung von i.m. Dosen über 0,1 mg/kg befürchtet wurden. Eventuelle Übersedation mit Midazolam wäre im übrigen nach vorliegenden Literaturberichten (20) mit Physostigmin reversibel gewesen und wird in Zukunft womöglich mit einem spezifischen, allerdings noch nicht erhältlichen Benzodiazepin Antagonisten (29,144) beherrschbar sein.

Wir sahen jedenfalls in fast allen Fällen zufriedenstellende, überwiegend sogar sehr gute Sedation und Anxiolyse, wobei sich eine recht gute Übereinstimmung zwischen der Fremdbeurteilung durch den Untersucher und der von den Patienten vorgenommenen Selbsteinschätzung ergab. Ähnliche Ergebnisse finden sich in der bisher vorliegenden Literatur zur Prämedikation mit Midazolam. Klopfenstein (98) gab 26 Patienten 15 mg Midazolam zur oralen Prämedikation und fand, nach 30 min, Schlaf in 42% der Fälle. Driessen und Mitarbeiter (34) verglichen 15 mg Midazolam und 10 mg Diazepam als orale Prämedikation vor Bronchoskopien in Lokalanästhesie und sahen unter Midazolam stärkere Sedation und effektivere Anxiolyse, verbunden mit leichter anterograder Amnesie, welche bei Diazepam fehlte.

Conner und Mitarbeiter (28) beobachteten bei 24 Patienten nach intravenöser Prämedikation mit 5 mg Midazolam innerhalb von 1-2 Minuten einsetzenden Erinnerungsverlust und deutliche Sedation und Anxiolyse; die Wirkung hielt für mindestens 32 min. an.

Radke (146) verabreichte 90 Patienten mit ASA Status I und II 30 min. präoperativ jeweils 0,10 mg/kg Midazolam i.m. und fand unter Anwendung einer 4-Punkte Skala zur Fremdbeurteilung der Sedation 20 min. nach Injektion 60% der Männer und 45% der Frauen gut bis sehr gut sediert. Nach etwa 40 min. begann die Wirkung deutlich nachzulassen. Keiner der Patienten empfand die intramuskuläre Injektion als schmerzhaft.

Miller und Mitarbeiter (126) verglichen an Gruppen von je 30 Patienten die Wirkung von 0,07 mg/kg Midazolam mit der von 1,0 mg/kg Hydroxyzine und Placebo bei intramuskulärer Prämedikation. Sie benutzten eine 6-Punkte Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung der Sedation in 15 minütigen Abständen, sowie den 'anxiety-visual-analog-test' (AVAT), bei welchem der Patient auf einer senkrechten, 100 mm langen Linie seine momentane Angst zwischen 100 (sehr stark) und 0 (gar nicht) einschätzen soll. Die Sedation erwies sich nach Midazolam als besser als nach Hydroxyzine, die subjektiv empfundene Angst nahm sowohl unter Midazolam, als auch unter Hydroxyzine deutlich stärker ab als unter Placebo, allerdings in der Hydroxyzine Gruppe tendenziell etwas stärker als in der Midazolam Gruppe (zu

niedrige Dosierung?). Die Injektion war in allen Fällen schmerzlos.

Andere Ergebnisse fanden Vinik, Reves und Wright (166), die ebenfalls 31 Patienten mit 0,07 mg/kg Midazolam, 34 Patienten mit 1,0 mg/kg Hydroxyzine und 35 Patienten mit Placebo i.m. prämedizierten. (Auch die Geschlechtsverteilung glich derjenigen in der Arbeit von Miller.) Unter Verwendung von AVAT und Fremdbeurteilung fanden sie nach Midazolam signifikant bessere Anxiolyse ($p < 0,05$) als nach Hydroxyzine und Placebo ($p < 0,01$). Kardiovaskuläre Parameter wurden von keiner der drei verglichenen Substanzen beeinflusst, aber 26% (!) der Midazolampatienten und 68% der Hydroxyzine Patienten verspürten Schmerzen an der Injektionsstelle bis 48 Stunden nach der Operation. (Injektion in den m. vastus lateralis!)

Die lokale Verträglichkeit war bei den von uns prämedizierten Patienten sehr gut; die Injektion sogar weniger oft schmerzhaft als die von Dolantin/Atosil. Ob die von Vinik et al (166) gefundene Schmerzhaftigkeit mit dem Injektionsort zu tun hat - die von uns untersuchten Patienten erhielten ihre Prämedikation in den m. gluteus maximus - können wir nicht sagen, verweisen aber auf die ansonsten übereinstimmenden Berichte von ausgezeichneter lokaler Verträglichkeit des Medikaments.

Die von uns beobachtete geringgradige Senkung des Blutdrucks, sowie die tendenzielle Steigerung der Pulsfrequenz wird auch bei Anwendung als i.v. Induktionsagens gesehen (5,12,14,55). Daß sie in den anderen Arbeiten mit Midazolam zur Prämedikation nicht auffiel, mag an den dort verwendeten, niedrigeren Dosierungen liegen.

Nebenwirkungen traten unter Midazolam selten auf.

Der in der vorliegenden Arbeit beobachtete Kopfschmerz -allerdings postoperativ keinem unserer Patienten erinnerlich- wird auch sonst als hauptsächliche Nebenwirkung des Midazolams angegeben, ebenso das Schwindelgefühl (131).

Das bei dieser Untersuchung gefundene, mäßig gute Prämedikationsergebnis nach Dolantin/Atosil entspricht den Ergebnissen, die immer wieder nach Opiat/Atropin und Opiat/Phenothiazin Prämedikation mitgeteilt wurden (siehe hierzu Seite 4).

Auffällig war auch in dieser Untersuchung erneut die durchaus unzuverlässige Anxiolyse. Daß trotzdem ein so relativ hoher Prozentsatz der Patienten sich präoperativ auch unter Dolantin/Atosil als ohne Angst (37,2%) und nicht merklich unruhig (11,6%) einschätzte, mag einerseits an der beruhigenden Wirkung der ausführlichen präoperativen Visite, andererseits vielleicht auch an einer gewissen Ungenauigkeit der Erfassungsmethodik für die Selbstbeurteilung liegen. Schließlich äußert sich darin möglicherweise auch ein Vertrauen der Patienten in die Medizin.

Interessant ist jedenfalls, daß sich in beiden Patientengruppen am Vortag (T_0) etwa gleichviele Patienten als nicht ängstlich und nicht merklich unruhig bezeichnet hatten, es aber unmittelbar vor Einleitung der Narkose (T_1) in der Midazolam Gruppe sehr viel mehr Patienten waren als in der Dolantin/Atosil Gruppe, in welcher sich die diesbezüglichen Zahlen nicht verändert hatten.

Die weitaus meisten Patienten waren mit der Midazolam Prämedikation sehr zufrieden. Analysiert man die von den 4 unzufriedenen Patienten (7,4%) gegebenen Begründungen, so fällt auf, daß sich zumindest 2 davon auf die außerordentlich problematische subjektive Situation der betreffenden Patienten beziehen lassen und es zweifelhaft erscheint, ob irgendeine Prämedikation, wie immer ihre Wirkung auch sei, von diesen beiden rückblickend als 'gut' beurteilt worden wäre.

Patientin Nr.6, eine 36-jährige Frau wurde bereits das sechste Mal in jeweils nur kurzen Abständen an der Niere operiert. Sie war schon präoperativ über ihre Situation verzweifelt und hätte wohl auch eine höhere Dosis Midazolam gebraucht.

Patient Nr.38, ein junger Mann, wirkte präoperativ trotz maligner, praktisch infauster Prognose ausgesprochen ruhig. Auch in seinem Fall wäre eine höhere Dosis Midazolam wohl angezeigt gewesen. Die beiden anderen Patienten hatten sich augenscheinlich eine noch stärkere Prämedikation (festen Schlaf) vorgestellt und sahen ihre Erwartung enttäuscht.

Häufiger, und in den Begründungen einheitlicher, war die

Unzufriedenheit in der Dolantin/Atosil Gruppe (23,8%). Hier waren von den 10 negativ urteilenden Patienten 6 von der Prämedikation enttäuscht, da sie keine oder kaum Wirkung verspürten; 2 Patienten wurden unter Dolantin/Atosil sogar noch aufgeregter als zuvor, 1 Patient hatte bei einer vorausgegangenen Prämedikation Diazepam als besser wirksam empfunden und eine Patientin hatte (s.o.) "mehr" von der Prämedikation erwartet.

Wie wichtig die Erwartungen der Patienten hinsichtlich dessen, was sie erwartet für die rückblickende Beurteilung der Prämedikation ist, konnten Kortila und Mitarbeiter (107) zeigen. Sie befragten Patienten präoperativ nach deren Wünschen hinsichtlich der Prämedikation und gaben dann, ohne Rücksicht auf diese Wünsche, nach Zufallsprinzip entweder 'leichte' oder 'amnestische' Prämedikationen. Von den Patienten, die eine leichte Prämedikation erhalten, aber eine stärkere gewünscht hatten, waren hinterher nur 89% mit der Prämedikation zufrieden.

Möglicherweise äußert sich allerdings in unseren 4 Patienten, die mit Midazolam nicht zufriedengestellt waren, auch das von Dundee (46) vermerkte Phänomen der individuell unterschiedlichen Wirkung des Midazolams (welches von anderen Benzodiazepinen ebenfalls bekannt ist). Eine weitere Erklärungsmöglichkeit liegt in der von Cockshott und Mitarbeitern (25) als außerordentlich häufig bezeichneten Injektion in Fettgewebe statt in den Muskel bei angestrebter Injektion in den m. gluteus maximus, mit daraus resultierender unzuverlässiger, resp. schlechter Resorption der Substanz.

Amnesie

Die amnestische Wirkung der Benzodiazepine hat viel Interesse gefunden. Dundee und George berichteten 1976 (44), McKay und Dundee 1980 (96) über Amnesie nach Flunitrazepam, Diazepam und, besonders häufig und langanhaltend, nach Lorazepam, sowohl bei intravenöser als auch oraler Gabe. Auch Kothary und Mitarbeiter untersuchten (109) verschiedene orale Dosen Diazepam und Lorazepam mit Hilfe der allgemein üblichen "memory card"-Methode, bei der

die Erinnerung an gezeigte Bilder geprüft wird und die auch bei der vorliegenden Untersuchung angewandt wurde.

Darüber hinaus berichteten Korttila und Mitarbeiter (107), daß sich nach Prämedikation mit 0,05 mg Lorazepam/kg i.m. 60% der Patienten nicht an das Anlegen der i.v. Kanüle bei Narkoseeinleitung erinnern konnten.

Von der amnestischen Wirkung des Midazolams berichten übereinstimmend zahlreiche Autoren (34,57,60,63).

Al-Kudhairi und Mitarbeiter (6) sahen nach 0,10 mg/kg Midazolam i.v. in 90% der Fälle anterograde Amnesie; Forster`et al (55) nach 0,15 mg/kg sogar in 100% ihrer Patienten und zwar für ungefähr 40 Minuten.

Dundee und Wilson (47) gaben jungen weiblichen Patienten 5 mg Midazolam i.v. und fanden in über 60% kurzfristig totale und in weiteren 30% partielle Amnesie. Zwischen 45 und 60 Minuten nach Injektion (entsprechend dem Zeitpunkt T_1 in unserer Untersuchung) hatten noch rund 20% der Patienten partielle und noch etwa 17% totale Amnesie.

Wir fanden demgegenüber 45 Minuten nach Injektion (T_1) totale Amnesie bei 42,6% der Midazolam Patienten und partielle Amnesie in 20,4%. Der höhere Prozentsatz erklärt sich möglicherweise durch die höhere Dosierung mit etwas verzögertem Wirkungseintritt durch die i.m. Gabe.

Es zeigt sich, daß die durch Midazolam verursachte Amnesie abhängig war von der Stärke des zu erinnernden Reizes : offensichtlich wurde die gezeichnete Uhr weniger intensiv erinnert als z.B. das Anlegen der Verweilkanüle; 37% der Patienten erinnerten die "Memory card" spontan, aber rund 52% hatten Erinnerung an den Einleitungsraum und die dort an ihnen vorgenommenen Handlungen. Darüber hinaus hatten auch die Patienten, die nur Teilnarkosen erhielten, sämtlich vage Erinnerungen an die Operationsvorbereitung und (vereinzelt) einzelne Eindrücke aus dem Operationsaal selbst.

Midazolam-Prämedikation entbindet also nicht von der Verpflichtung, so schonend wie nur möglich mit dem Patienten umzugehen, sie ist kein Freibrief für Fahrlässigkeiten nach dem Motto:

'Es wird ja doch nichts erinnert'.

Aus der Arbeit von Dundee und Wilson (47) geht ferner hervor, daß der maximale amnestische Effekt zu dem von uns gewählten Zeitpunkt T_1 wahrscheinlich zu einem großen Teil schon wieder abgeklungen war. Nach der von diesen Autoren gegebenen intravenösen Dosis von 5 mg war das Maximum der amnestischen Wirkung bereits 2 bis 5 Minuten nach Injektion erreicht und schon nach 20 Minuten war der größte Teil dieser Wirkung wieder verschwunden.

Der Befund, daß in der vorliegenden Untersuchung 4 Patienten nach Dolantin/Atosil totale Amnesie zeigten, dürfte der "natürlichen Fehlerquote" solcher Untersuchungen entsprechen. Eine amnestische Wirkung des Dolantins oder des Atosils ist jedenfalls bisher nicht beschrieben worden.

Z U S A M M E N F A S S U N G

MIDAZOLAM, ein neues, wasserlösliches und sehr kurz wirksames Benzodiazepin erwies sich beim Vergleich mit einer PETHIDIN/PROMETHAZIN Kombination als überlegene Substanz zur intramuskulären Prämedikation.

Das anhand einer eigens entwickelten neuen Dosierungstabelle individuell dosierte Midazolam verminderte, in Kombination mit 0,5 mg Atropin die präoperative Angst und Unruhe der Patienten signifikant besser als die Dolantin (1 mg/kg) / Atosil (50 mg) / Atropin - Vergleichsmedikation.

Hierbei ergab sich eine gute Übereinstimmung von Fremdbeurteilung durch den Untersucher und Selbstbeurteilung durch die Patienten.

Auch die durch Midazolam bewirkte präoperative Sedation war signifikant besser als die durch Dolantin/Atosil.

Midazolam bewirkte darüber hinaus in 42,6% der prämedizierten Patienten totale, und in weiteren 20,4% partielle anterograde Amnesie während der präoperativen Phase.

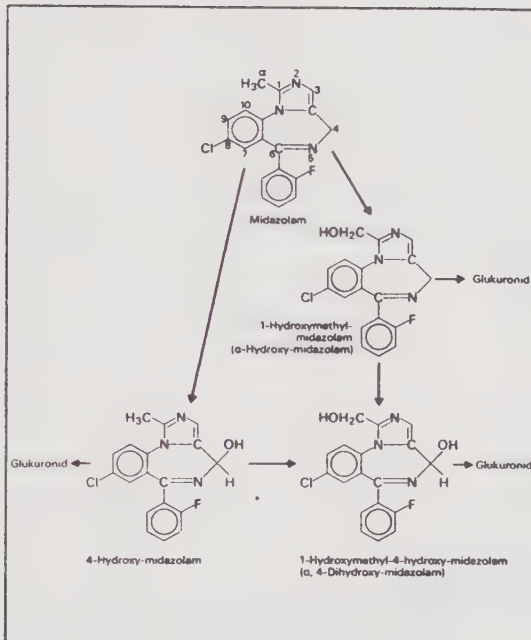
Die kardiovaskuläre Stabilität der Patienten wurde durch keine der beiden Prämedikationen negativ beeinflusst.

Schwindelgefühl und präoperative Kopfschmerzen waren die einzigen Nebenwirkungen des Midazolam (3,6% und 11%), wurden aber in keinem Fall von den Patienten postoperativ erinnert.

Die intramuskuläre Injektion des Midazolam empfand nur 1 Patient (1,8%) als unangenehm, die des Dolantin/Atosil dagegen 8 Patienten (18,6%).

Midazolam in den gegebenen i.m. Dosierungen ist ein effektives und sicheres Prämedikativum mit sehr guter Sedation und Anxiolyse.

Abbildung 1

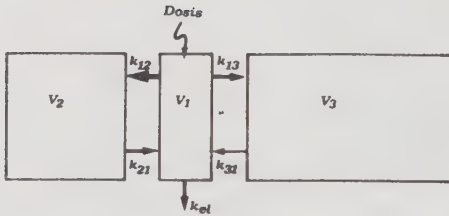


Midazolam - Metabolismus.

(Nach einer Mitteilung des Herstellers)

Die Glukuronide werden jeweils über die Niere ausgeschieden.

Abbildung 2



Schematische Darstellung eines Drei-Kompartiment-Modells

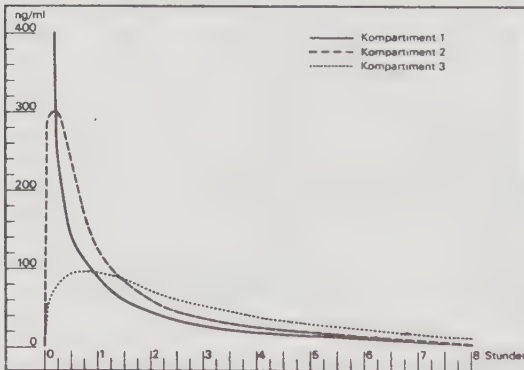


Abbildung 2a

Konzentrationsverlauf in den einzelnen Kompartimenten nach rascher i.v. Injektion von 0,15 mg Midazolam pro Kg Körpergew. Proband T.K. (nach Amrein et al(9))

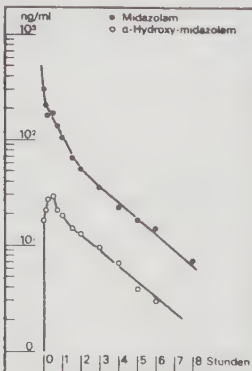
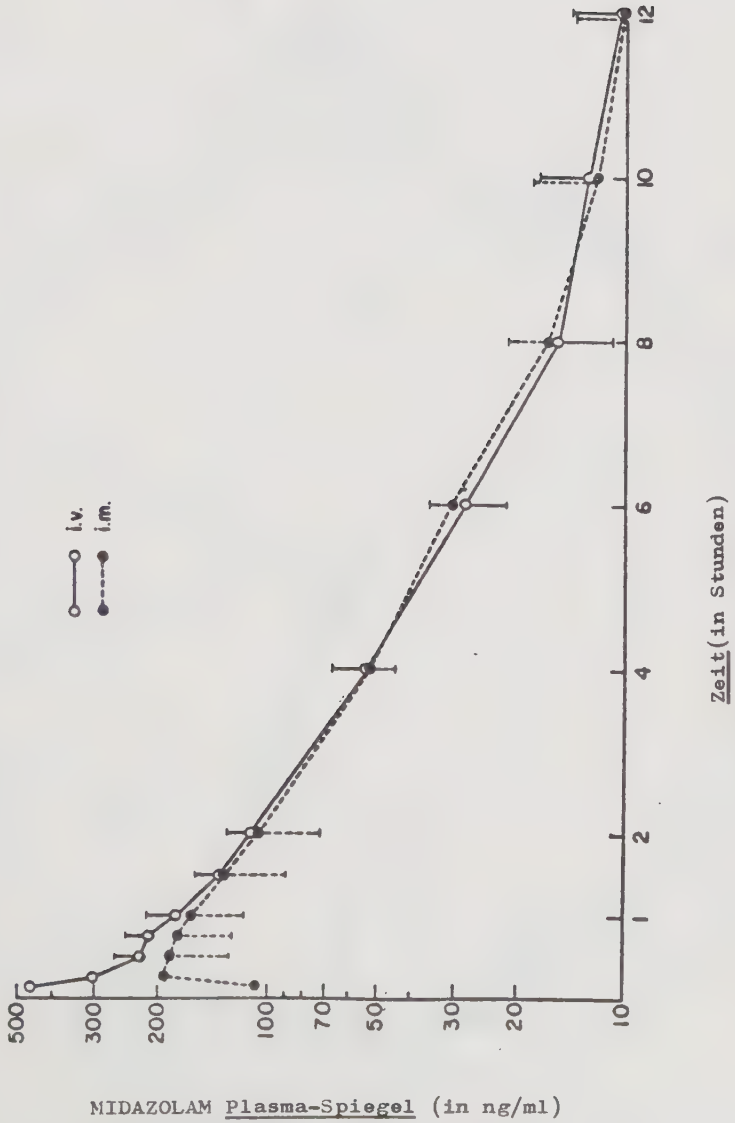


Abbildung 2b

Plasmakonzentrationsverlauf von Midazolam und 1-Hydroxymidazolam nach rascher i.v. Injektion von 0,15 mg/kg Midazolam. (Proband T.K.) (nach Amrein et al(9))

Abbildung 3

MIDAZOLAM Plasma-Spiegel nach intramuskulärer und intravenöser Gabe von 12,5 mg



(Nach Crevoisier et al (30))

Abbildung 4

'memory card'

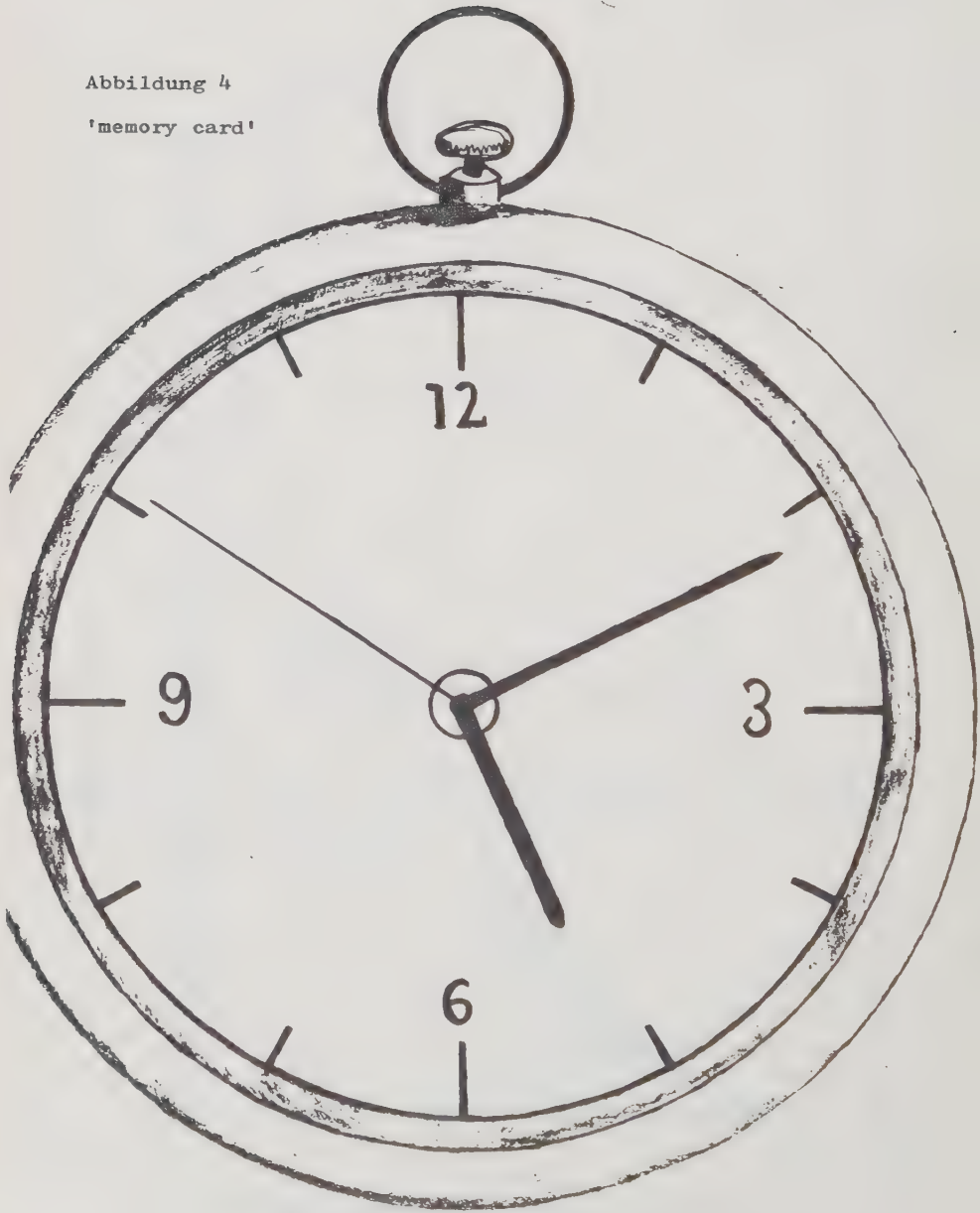


Tabelle 1

ELIMINATIONSHALBWERTSZEITEN

$T_{1/2}(\beta)$ einiger Benzodiazepine in Stunden

Substanz:		Hauptmetabolite:
Midazolam	1,5 - 3,5	
Triacolum	2,0 - 4,0	
Clotiazepam	3,0 - 6,0	
Oxazepam	6,0 - 25	
Bromazepam	8,0 - 24	
Chlordiazepoxid	7,0 - 28	N-Desmeth.Chlordiaz N-Desmethyldiazepam
Flunitrazepam	10 - 20	
Lorazepam	10 - 25	
Clobazepam	10 - 30	N-Desmeth.Clobazepam
Nitrazepam	20 - 40	
Clonazepam	25 - 40	
Diazepam	30 - 40	N-Desmethyldiazepam
Prazepam	50 - 80	N-Desmethyldiazepam
Clorazepat	50 - 80	N-Desmethyldiazepam
N- Desmethyl-Chlordiazepoxid	20 - 80	
N- Desmethyl-Clobazepam	36 - 46	
N- Desmethyldiazepam	50 - 120 (1)	

(nach 167, 103, 150)

K_i - Werte einiger Benzodiazepine in nM

Lorazepam	(TAVOR)	1,1 - 2,3
Clonazepam	(RIVOTRIL)	1,1 - 4,3
Flunitrazepam	(ROHYPNOL)	2,1 - 3,7
Diazepam	(VALIUM)	7,4 - 27
Nitrazepam	(MOGADAN)	9,0 - 36
Oxazepam	(ADUMBRAN)	19 - 150
Chlordiazepoxid	(LIBRIUM)	360 - 980

(K_i Wert praktisch die Konzentration, die zur halbmax. Rezeptor-sättigung führt) (nach 137, 157)

Tabelle 2

Vergleich der untersuchten Patientengruppen

	MIDAZOLAM	DOLANTIN/ATOSIL
Anzahl gesamt (n)	55 (100%)	43 (100%)
Männer	45 (81,8%)	37 (86,0%)
Frauen	10 (18,2%)	6 (14,0%)
Junge Pat (bis 40 J)	14 (25,4%)	13 (30,2%)
Mittelalte Pat (41 - 65 J)	16 (29,1%)	10 (23,3%)
Ältere Pat (über 65 J)	25 (45,5%)	20 (46,5%)
Anzahl der Vor-Operationen		
keine	9 (16,4%)	4 (9,3%)
eine	18 (32,7%)	16 (37,2%)
mehrere	28 (50,9%)	23 (53,5%)
Maligne Diagnose	23 (41,8%)	13 (30,2%)
ASA I	8 (14,5%)	11 (25,6%)
II	27 (49,1%)	18 (41,9%)
III	20 (36,4%)	14 (32,5%)
Durchschnittsgröße		
größte	169,8 cm	172,4 cm
kleinste	151 cm	156 cm
Durchschnittsgewicht		
größtes	70,6 kg	73,6 kg
kleinstes	49 kg	47 kg

MIDAZOLAM

Tabelle 3

DOSIERUNG zur intramuskulären Prämedikation

Aufregung	junge Patienten bis 40 Jahre		mittelalte Pat. 41 bis 65 Jahre		ältere Patienten über 65 Jahre	
	♀	♂	♀	♂	♀	♂
stark	15.0 mg	12.5 mg	12.5 mg	10.0 mg	10.0 mg	7.5 mg
normal	12.5 mg	10.0 mg	10.0 mg	7.5 mg	7.5 mg	5.0 mg
wenig	10.0 mg	7.5 mg	7.5 mg	5.0 mg	5.0 mg	5.0 mg

MIDAZOLAM - DOSIERUNG

(in mg/kg KG)

Tabelle 4

	Durchschnitt	höchste	niedrigste
Gesamtgruppe	0,126	0,26	0,05
Junge Patienten	0,18	0,26	0,12
Mittelalte Pat	0,13	0,21	0,09
Ältere Patienten	0,09	0,17	0,05
Frauen	0,18	0,26	0,14

Wirkungen auf Blutdruck und Pulsfrequenz

Tabelle 5 a

MIDAZOLAM

systolischer RR $T_0 - T_1$

mittlerer systolischer RR (T_0)	139.36 mmHg
höchster gemessener	200 mmHg
niedrigster	105 mmHg
mittlerer systolischer RR (T_1)	125.82 mmHg
höchster gemessener	190 mmHg
niedrigster	90 mmHg
Verminderung im Mittel um	13.54 mmHg
Änderung <u>signifikant mit $p < 0.001$</u>	

diastolischer RR $T_0 - T_1$

mittlerer diastolischer RR (T_0)	82.27 mmHg
höchster gemessener	100 mmHg
niedrigster	50 mmHg
mittlerer diastolischer RR (T_1)	75.09 mmHg
höchster gemessener	100 mmHg
niedrigster	50 mmHg
Verminderung im Mittel um	7.18 mmHg
Änderung <u>signifikant mit $p < 0.01$</u>	

Pulsfrequenz $T_0 - T_1$

mittlere Pulsfrequenz (T_0)	79.84 Schläge/min
höchste gemessene	126 Schläge/min
niedrigste	56 Schläge/min
mittlere Pulsfrequenz (T_1)	82.87 Schläge/min
höchste gemessene	112 Schläge/min
niedrigste	60 Schläge/min
Steigerung im Mittel um	3.03 Schläge/min
Änderung <u>nicht signifikant</u>	

Wirkungen auf Blutdruck und Pulsfrequenz

Tabelle 5 b

DOLANTIN/ATOSIL

systolischer RR $T_0 - T_1$

mittlerer systolischer RR (T_0)	141.86 mmHg
höchster gemessener	200 mmHg
niedrigster	105 mmHg
mittlerer systolischer RR (T_1)	136.51 mmHg
höchster gemessener	210 mmHg
niedrigster	90 mmHg
Verminderung im Mittel um	5.35 mmHg
Veränderung <u>nicht signifikant</u>	

diastolischer RR $T_0 - T_1$

mittlerer diastolischer RR (T_0)	81.74 mmHg
höchster gemessener	100 mmHg
niedrigster	60 mmHg
mittlerer diastolischer RR (T_1)	79.53
höchster gemessener	120 mmHg
niedrigster	50 mmHg
Verminderung im Mittel um	2.21 mmHg
Veränderung <u>nicht signifikant</u>	

Pulsfrequenz $T_0 - T_1$

mittlere Pulsfrequenz (T_0)	78.60 Schläge/min
höchste gemessene	100 Schläge/min
niedrigste	58 Schläge/min
mittlere Pulsfrequenz (T_1)	83.65 Schläge/min
höchste gemessene	110 Schläge/min
niedrigste	60 Schläge/min
Steigerung im Mittel um	5.05 Schläge/min
Veränderung <u>signifikant mit $p < 0.05$</u>	

GESAMTGRUPPE

Fremdbeurteilung $T_0 - T_1$ MIDAZOLAM

Tabelle 6 a

<u>Sedation</u>	T_0	T_1	
mangelhaft (0)	9 (16,4%)	0	
keine (1)	45 (81,8%)	1 (1,8%)	$p < 0,001$
wenig (2)	1 (1,8%)	23 (41,8%)	
gute (3)	0	31 (56,4%)	

<u>Erregung/Unruhe</u>	T_0	T_1	
nicht merklich	7 (12,7%)	39 (70,9%)	
wenig	19 (34,5%)	14 (25,5%)	$p < 0,001$
deutlich	24 (43,6%)	2 (3,6%)	
stark	5 (9,1%)	0	

<u>Angst</u>	T_0	T_1	
keine	8 (14,5%)	42 (76,4%)	
wenig	23 (41,8%)	12 (21,8%)	$p < 0,001$
deutliche	20 (36,4%)	1 (1,8%)	
starke	4 (7,3%)	0	

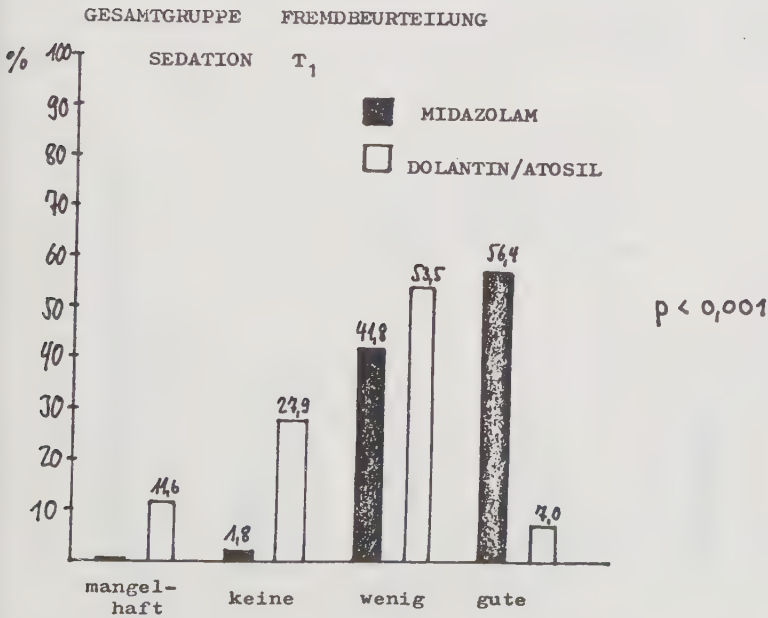
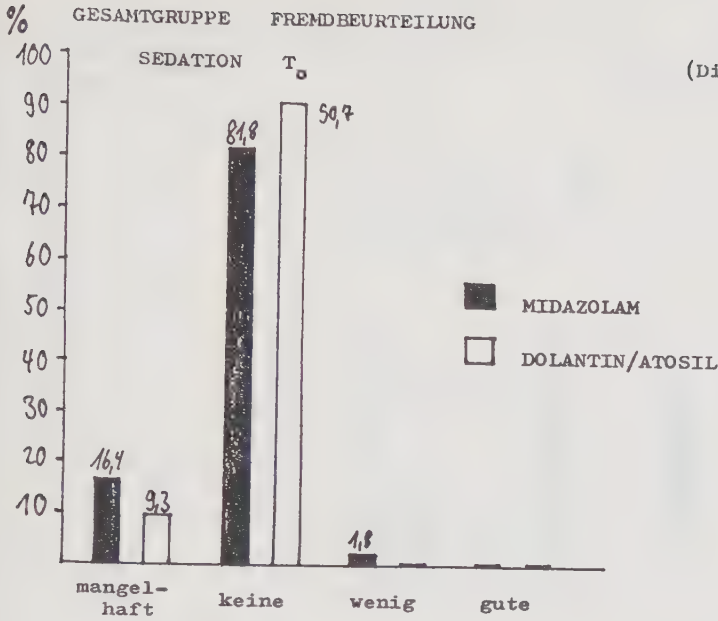
FREMDBEURTEILUNG $T_0 - T_1$ DOLANTIN/ATOSIL

Tabelle 6 b

<u>Sedation</u>	T_0	T_1	
mangelhaft	4 (9,3%)	5 (11,6%)	
keine	39 (90,7%)	12 (27,9%)	$p < 0,001$
wenig	0	23 (53,5%)	
gute	0	3 (7,0%)	

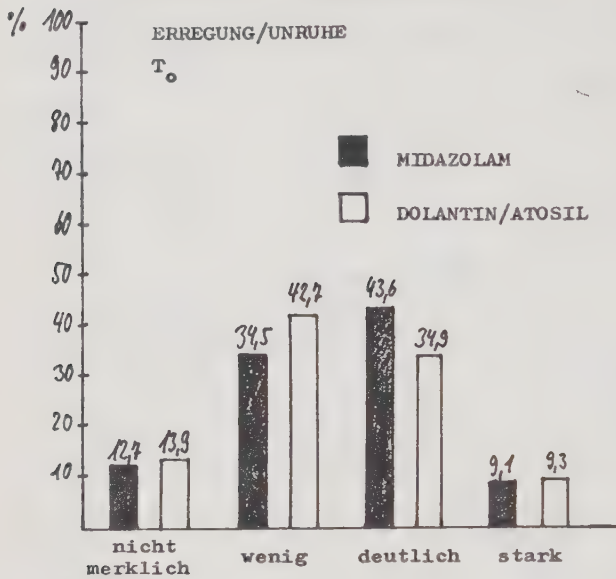
<u>Erregung/Unruhe</u>	T_0	T_1	
nicht merklich	6 (13,9%)	21 (48,8%)	
wenig	18 (42,7%)	6 (13,9%)	$p < 0,01$
deutlich	15 (34,9%)	10 (23,3%)	
stark	4 (9,3%)	6 (13,9%)	

<u>Angst</u>	T_0	T_1	
keine	6 (13,9%)	20 (46,5%)	
wenig	19 (44,2%)	8 (18,6%)	$p < 0,01$
deutliche	13 (30,2%)	10 (23,3%)	
starke	5 (11,6%)	5 (11,6%)	

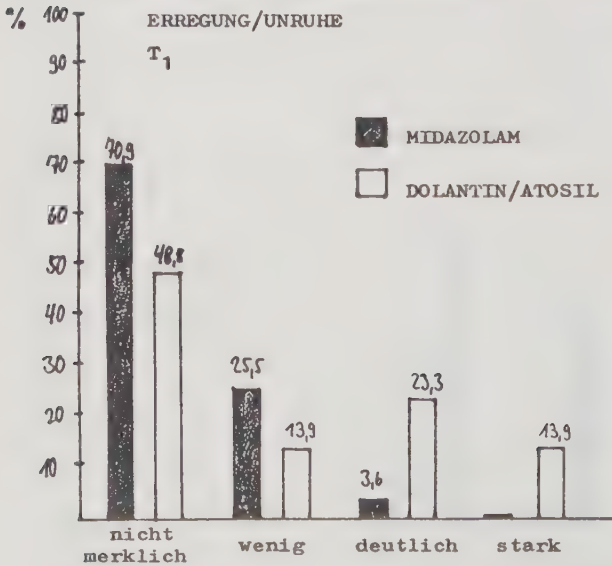


GESAMTGRUPPE FREMDBEURTEILUNG

(Diagramm zu Tab 6 II)



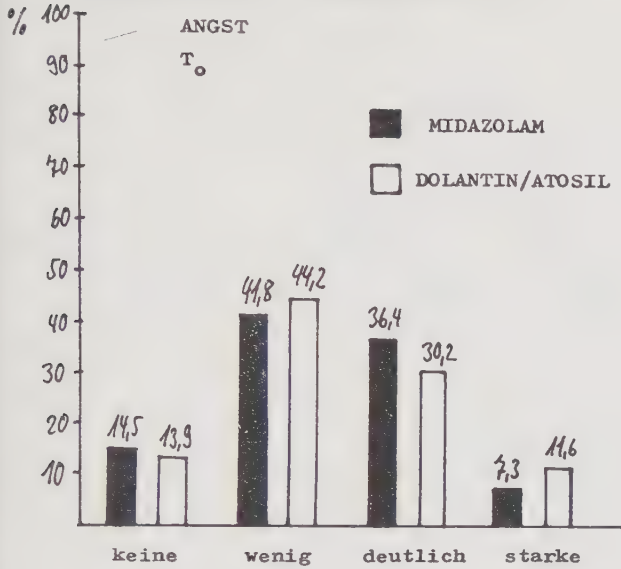
GESAMTGRUPPE FREMDBEURTEILUNG



$p < 0,001$

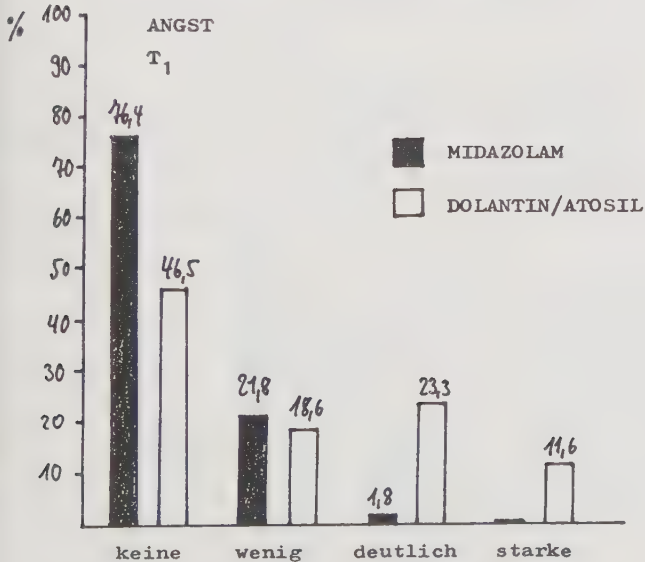
GESAMTGRUPPE

FREMDBEURTEILUNG



GESAMTGRUPPE

FREMDBEURTEILUNG



$p < 0,001$

GESAMTGRUPPE

SELBSTBEURTEILUNG T₀ - T₁ MIDAZOLAM

Tabelle 7 a

<u>Erregung/Unruhe</u>	T ₀	T ₁	
nicht merklich	9 (16,4%)	21 (38,2%)	
wenig	14 (25,4%)	28 (50,9%)	
deutlich	21 (38,2%)	6 (10,9%)	p 0,001
stark	11 (20 %)	0	
<u>Angst</u>	T ₀	T ₁	
keine	21 (38,2%)	38 (69,1%)	
wenig	24 (43,6%)	14 (25,4%)	
deutliche	9 (16,4%)	3 (5,4%)	p 0,01
starke	1 (1,8%)	0	

SELBSTBEURTEILUNG T₀ - T₁ DOLANTIN/ATOSIL

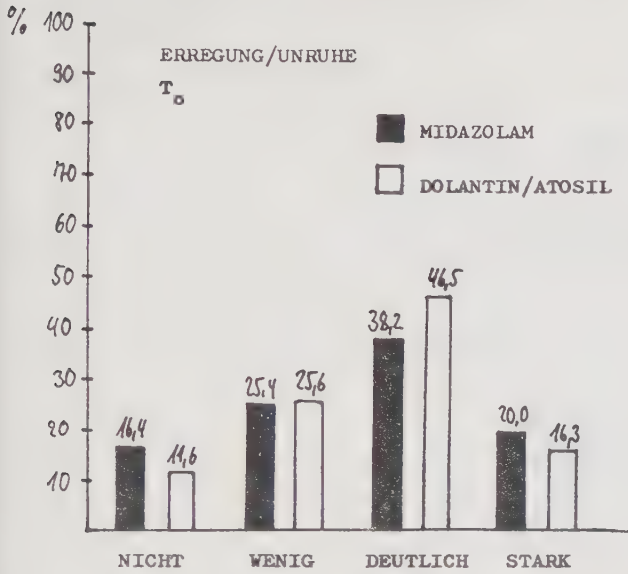
Tabelle 7 b

<u>Erregung/ Unruhe</u>	T ₀	T ₁	
nicht merklich	5 (11,6%)	5 (11,6%)	
wenig	11 (25,6%)	13 (30,2%)	
deutlich	20 (46,5%)	19 (44,2%)	nicht significant
stark	7 (16,3%)	5 (11,6%)	
n =	43	42 (1 Pat. 'übersiedert')	
<u>Angst</u>	T ₀	T ₁	
keine	16 (37,2%)	16 (37,2%)	
wenig	20 (46,5%)	17 (39,5%)	
deutliche	6 (13,9%)	7 (16,3%)	nicht significant
starke	1 (2,3%)	2 (4,6%)	
n =	43	42 (1 Pat. 'übersiedert')	

GESAMTGRUPPE

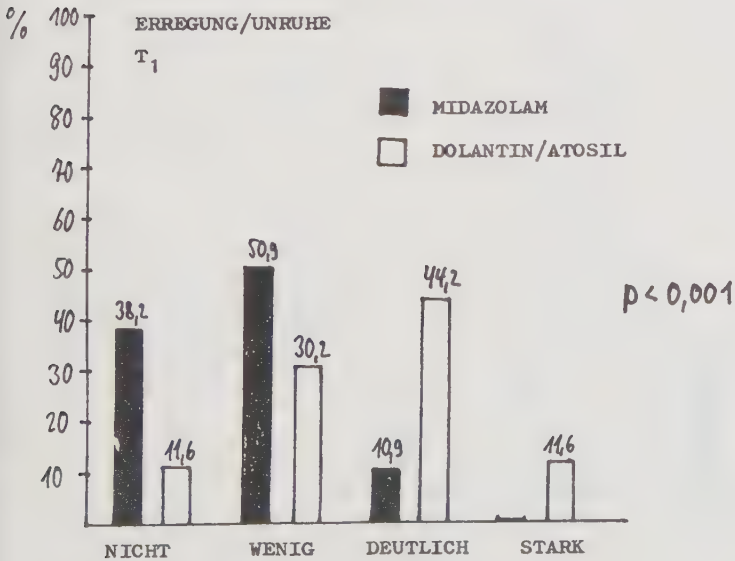
SELBSTBEURTEILUNG

(Diagramm zu Tab.7 I)



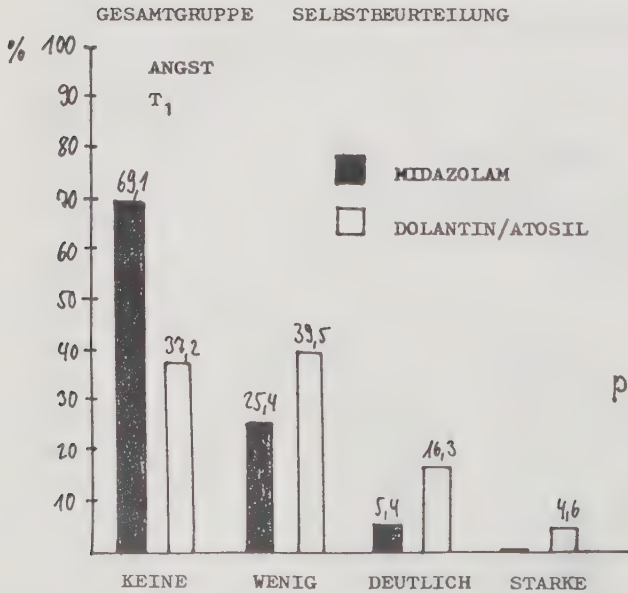
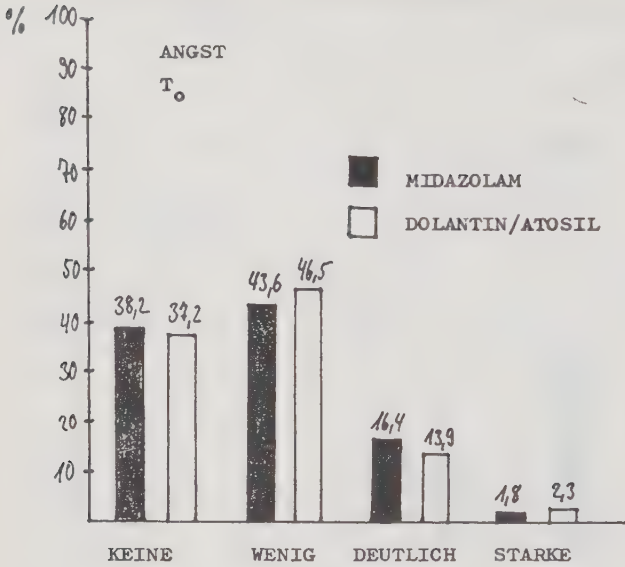
GESAMTGRUPPE

SELBSTBEURTEILUNG



GESAMTGRUPPE SELBSTBEURTEILUNG

(Diagramm zu Tab.7 II)



GESAMTGRUPPE

ALLGEMEINEINDRUCK (Bewertung durch die Patienten)

Tabelle 8

	schlecht	indifferent	gut
MIDAZOLAM	4 (7,4%)	11 (20,4%)	39 (72,2%) *
DOLANTIN/ATOSIL	10 (23,8%)	12 (28,6%)	20 (47,6%) ** $p < 0,05$

* n=54, 1 Pat. wegen Re-Operation keine Angabe

** n=42, 1 Pat. postoperativ Valium-Delir; keine Angabe

VERGLEICH MIT FRÜHERER PRÄMEDIKATION (durch die Patienten)

Tab. 9

	schlechter	genausogut	besser	
MIDAZOLAM	3 (8,3%)	20 (55,5%)	13 (36,1%)	n=36
DOLANTIN/ATOSIL	2 (7,7%)	21 (80,8%)	3 (11,5%)	n=26

(Unterschied nicht significant)

AMNESIE

Tabelle 10

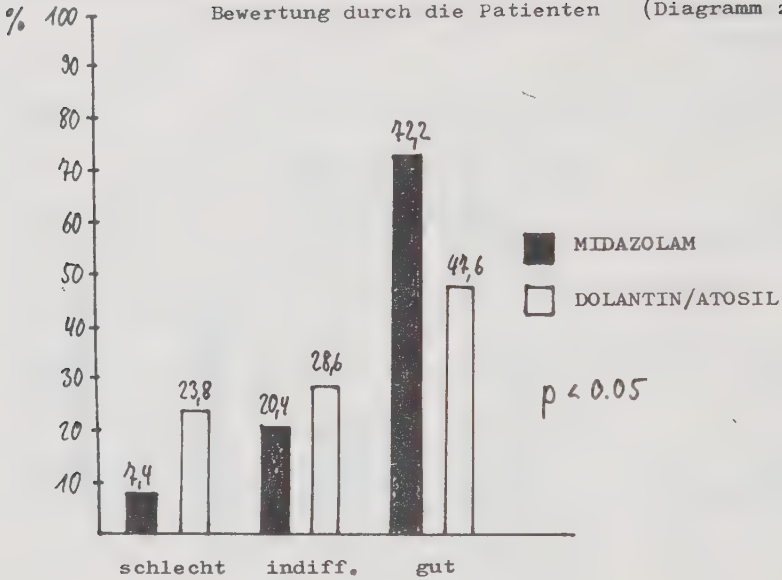
"memory card" T ₁	MIDAZOLAM	DOLANTIN/ATOSIL
Uhr erkannt und abgelesen	54 (98,2%)	41 (95,3%)
Uhr erkannt, nicht abgelesen	1 (1,8%)	1 (2,3%)
Uhr nicht erkannt	-	1 (2,3%)
"memory card" T ₂	MIDAZOLAM	DOLANTIN/ATOSIL
Uhr spontan erinnert	19 (35,2%)	33 (78,6%)
spontan vage Erinnerung	1 (1,8%)	3 (7,1%)
Uhr nach Zeigen erinnert	11 (20,4%)	2 (4,8%)
Uhr nicht erinnerlich	23 (42,6%)	4 (9,5%)
		(1 Pat keine Angabe)

$p < 0,001$

GESAMTGRUPPE

ALLGEMEINEINDRUCK

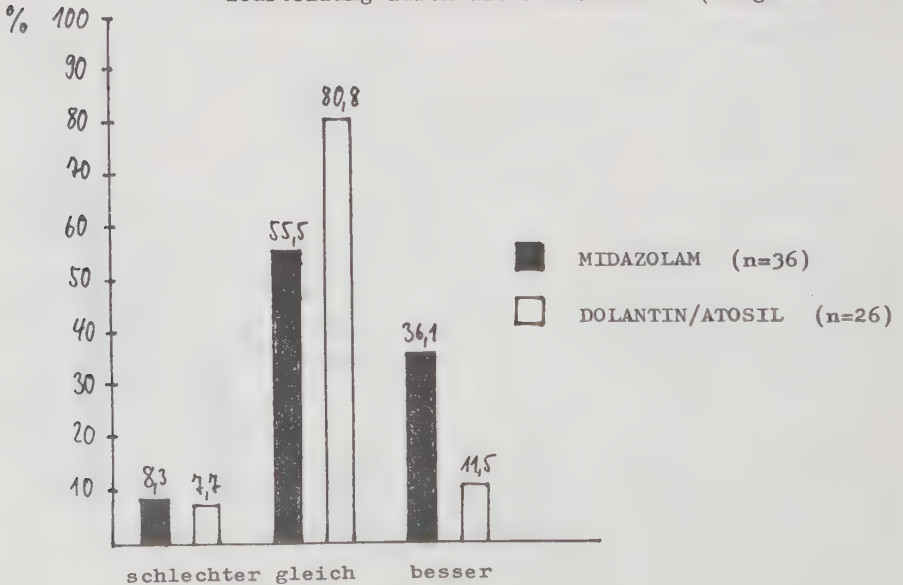
Bewertung durch die Patienten (Diagramm zu Tab. 8)



GESAMTGRUPPE

VERGLEICH mit früheren Prämedikationen

Beurteilung durch die Patienten (Diagramm zu Tab. 9)



AMNESIEDAUERTabelle 11

präoperativ eingeschlafen:	MIDAZOLAM	DOLANTIN/ATOSIL	
noch auf Station	21 (38,9%)	-	
erst bei Einleitung	28 (51,8%)	39 (95,1%)	$p < 0,001$
vage Erinnerung blieb	5 (9,3%)	2 (4,9%)	
n =	54 *	41 **	

* (1 Pat. wegen Re-Operation ohne Angaben)

** (2 Pat. ohne Angaben)

postoperativ erwacht:	MIDAZOLAM	DOLANTIN/ATOSIL	
im OP Vorraum	2 (3,7%)	1 (2,4%)	
erst auf Wachstation	47 (87,0%)	38 (92,6%)	
ganze Zeit wach	5 (9,3%)	2 (4,9%)	
n =	54 *	41 **	

*(1 Pat. ohne Angaben)

**(2 Pat. ohne Angaben)

GESAMTGRUPPE

NEBENWIRKUNGEN und LOKALE IRRITATIONEN

Tabelle 12

	MIDAZOLAM		DOLANTIN/ATOSIL	
	T ₁	T ₂	T ₁	T ₂
Schwindel	2 (3,6%)	-	10 (23,3%)	1 (2,3%)
Übelkeit	-	-	1 (2,3%)	-
Kopfschmerz	6 (11 %)	-	1 (2,3%)	1 (2,3%)
Injektion unangenehm	-	-	8 (18,6%)	7 (16,2%)
Injektionsstelle noch länger schmerzhaft	1 (1,8%)	-	-	2 (4,6%)
Halluzinationen	-	-	1 (2,3%)	1 (2,3%)
Übersedation	-	-	1 (2,3%)	-

UNTERGRUPPE FRAUEN

Tabelle 13

FREMDBEURTEILUNG $T_0 - T_1$

MIDAZOLAM

SEDATION	T_0	T_1	
mangelhaft	6	-	
keine	4	-	
wenig	-	8	$p < 0,001$
gute	-	2	
n =	10	10	

ERREGUNG/UNRUHE	T_0	T_1	
nicht merklich	-	5	
wenig	1	4	
deutlich	5	1	$p < 0,01$
stark	4	-	
n =	10	10	

ANGST	T_0	T_1	
keine	-	5	
wenig	1	5	
deutliche	7	-	$p < 0,001$
starke	2	-	
n =	10	10	

UNTERGRUPPE FRAUEN

Tabelle 14

FREMDBEURTEILUNG $T_0 - T_1$

DOLANTIN/ATOSIL

SEDATION	T_0	T_1	
mangelhaft	-	1	
keine	6	3	
wenig	-	2	nicht significant
gute	-	-	
n =	6	6	
ERREGUNG/UNRUHE	T_0	T_1	
nicht merklich	-	3	
wenig	3	-	
deutlich	3	2	nicht significant
stark	-	1	
n =	6	6	
ANGST	T_0	T_1	
keine	-	2	
wenig	4	1	
deutliche	2	3	nicht significant
starke	-	-	
n =	6	6	

UNTERGRUPPE FRAUEN

Tabelle 15

SELBSTBEURTEILUNG $T_0 - T_1$

MIDAZOLAM

ERREGUNG/UNRUHE	T_0	T_1	
nicht merklich	-	-	
wenig	2	8	
deutlich	3	2	$p < 0,05$
stark	5	-	
n =	10	10	
ANGST	T_0	T_1	
keine	1	4	
wenig	5	4	
deutliche	3	2	nicht significant
starke	1	-	
n =	10	10	

SELBSTBEURTEILUNG $T_0 - T_1$

Tabelle 16

DOLANTIN/ATOSIL

ERREGUNG/UNRUHE	T_0	T_1	
nicht merklich	-	1	
wenig	2	1	
deutlich	3	4	nicht significant
stark	1	-	
n =	6	6	
ANGST	T_0	T_1	
keine	1	-	
wenig	3	4	
deutliche	2	2	nicht significant
starke	-	-	
n =	6	6	

UNTERGRUPPE JUNGE PATIENTEN

Tabelle 17

Alter bis 40 Jahre

FREMDBEURTEILUNG $T_0 - T_1$

MIDAZOLAM

SEDATION	T_0	T_1	
mangelhaft	4	-	
keine	10	-	
wenig	-	4	$p < 0,001$
gute	-	10	
n =	14	14	

ERREGUNG/UNRUHE	T_0	T_1	
nicht merklich	1	11	
wenig	4	2	
deutlich	9	1	$p < 0,001$
stark	-	-	
n =	14	14	

ANGST	T_0	T_1	
keine	-	8	
wenig	6	6	
deutliche	5	-	$p < 0,01$
starke	3	-	
n =	14	14	

UNTERGRUPPE JUNGE PATIENTEN

Tabelle 18

Alter bis 40 Jahre

FREMDBEURTEILUNG $T_0 - T_1$

DOLANTIN/ATOSIL

SEDATION	T_0	T_1	
mangelhaft	1	-	
keine	12	4	
wenig	-	7	$p < 0,01$
gute	-	2	
n =	13	13	
ERREGUNG/UNRUHE	T_0	T_1	
nicht merklich	1	3	
wenig	7	3	
deutlich	4	6	nicht significant
stark	1	1	
n =	13	13	
ANGST	T_0	T_1	
keine	1	4	
wenig	7	4	
deutlich	3	4	nicht significant
starke	2	1	
n =	13	13	

UNTERGRUPPE JUNGE PATIENTEN

Tabelle 19

Alter bis 40 Jahre

SELBSTBEURTEILUNG $T_0 - T_1$

MIDAZOLAM

ERREGUNG/UNRUHE	T_0	T_1	
nicht merklich	2	3	
wenig	3	8	
deutlich	6	3	nicht significant
stark	3	-	
n =	14	14	

ANGST	T_0	T_1	
keine	2	5	
wenig	9	9	
deutliche	3	-	nicht significant
starke	-	-	
n =	14	14	

SELBSTBEURTEILUNG $T_0 - T_1$

Tabelle 20

DOLANTIN/ATOSIL

ERREGUNG/UNRUHE	T_0	T_1	
nicht merklich	1	-	
wenig	4	6	
deutlich	7	4	nicht significant
stark	1	3	
n =	13	13	

ANGST	T_0	T_1	
keine	5	6	
wenig	7	4	
deutliche	-	2	nicht significant
starke	1	1	
n =	13	13	

UNTERGRUPPE MITTELALTE PATIENTEN
Alter 41 bis 65 Jahre

Tabelle 21

FREMDBEURTEILUNG $T_0 - T_1$

MIDAZOLAM

SEDATION	T_0	T_1	
mangelhaft	2	-	
keine	14	-	
wenig	-	5	$p < 0,001$
gute	-	11	
n =	16	16	

ERREGUNG/UNRUHE	T_0	T_1	
nicht merklich	1	11	
wenig	7	5	
deutlich	7	-	$p < 0,001$
stark	1	-	
n =	16	16	

ANGST	T_0	T_1	
keine	1	14	
wenig	8	2	
deutliche	6	-	$p < 0,001$
starke	1	-	
n =	16	16	

UNTERGRUPPE MITTELALTE PATIENTEN

Tabelle 22

Alter 41 bis 65 Jahre

FREMDBEURTEILUNG $T_0 - T_1$

DOLANTIN/ATOSIL

SEDATION	T_0	T_1	
mangelhaft	1	2	
keine	9	2	
wenig	-	5	$p < 0,05$
gute	-	1	
n =	10	10	

ERREGUNG/UNRUHE	T_0	T_1	
nicht merklich	4	5	
wenig	2	2	
deutlich	2	2	nicht significant
stark	2	1	
n =	10	10	

ANGST	T_0	T_1	
keine	4	5	
wenig	1	1	
deutliche	4	3	nicht significant
starke	1	1	
n =	10	10	

UNTERGRUPPE MITTELALTE PATIENTEN

Alter 41 bis 65 Jahre

Tabelle 23 a

SELBSTBEURTEILUNG $T_0 - T_1$

MIDAZOLAM

ERREGUNG/UNRUHE	T_0	T_1	
nicht merklich	2	7	
wenig	5	7	
deutlich	6	2	$p < 0,05$
stark	3	-	
n =	16	16	
ANGST	T_0	T_1	
keine	7	12	
wenig	7	2	
deutliche	1	2	nicht significant
starke	1	-	
n =	16	16	

SELBSTBEURTEILUNG $T_0 - T_1$

DOLANTIN/ATOSIL

Tabelle 23 b

ERREGUNG/UNRUHE	T_0	T_1	
nicht merklich	2	1	
wenig	2	2	
deutlich	5	7	nicht significant
stark	1	-	
n =	10	10	
ANGST	T_0	T_1	
keine	4	5	
wenig	4	4	
deutliche	2	1	nicht significant
starke	-	-	
n =	10	10	

UNTERGRUPPE ALTE PATIENTEN

Tabelle 24

Alter über 65 Jahre

FREMDBEURTEILUNG $T_0 - T_1$

MIDAZOLAM

SEDATION	T_0	T_1	
mangelhaft	3	-	
keine	21	1	
wenig	1	14	$p < 0,001$
gute	-	10	
n =	25	25	

ERREGUNG/UNRUHE	T_0	T_1	
nicht merklich	5	17	
wenig	8	7	
deutlich	8	1	$p < 0,01$
stark	4	-	
n =	25	25	

ANGST	T_0	T_1	
keine	7	20	
wenig	9	4	
deutliche	9	1	$p < 0,001$
starke	-	-	
n =	25	25	

UNTERGRUPPE ALTE PATIENTEN

Tabelle 25

Alter über 65 Jahre

FREMDBEURTEILUNG $T_0 - T_1$

DOLANTIN/ATOSIL

SEDATION	T_0	T_1	
mangelhaft	2	3	
keine	18	6	
wenig	-	11	$p < 0,001$
gute	-	-	
n =	20	20	

ERREGUNG/UNRUHE	T_0	T_1	
nicht merklich	1	13	
wenig	9	1	
deutlich	9	2	$p < 0,001$
stark	1	4	
n =	20	20	

ANGST	T_0	T_1	
keine	1	11	
wenig	11	3	
deutliche	6	3	$p < 0,01$
starke	2	3	
n =			

UNTERGRUPPE ALTE PATIENTEN

Tabelle 26

Alter über 65 Jahre

SELBSTBEURTEILUNG $T_0 - T_1$

MIDAZOLAM

ERREGUNG/UNRUHE	T_0	T_1	
nicht merklich	5	11	
wenig	6	13	
deutlich	9	1	$p < 0,01$
stark	5	-	
n =	25	25	

ANGST	T_0	T_1	
keine	12	21	
wenig	8	3	
deutliche	5	1	$p < 0,05$
starke	-	-	
n =	25	25	

SELBSTBEURTEILUNG $T_0 - T_1$

Tabelle 27

DOLANTIN/ATOSIL

ERREGUNG/UNRUHE	T_0	T_1	
nicht merklich	2	4	
wenig	5	5	
deutlich	8	8	nicht significant
stark	5	2	
n =	20	19 (1 Pat ohne Angaben)	

ANGST	T_0	T_1	
keine	7	5	
wenig	9	9	
deutliche	4	4	nicht significant
starke	-	1	
n =	20	19 (1 Pat ohne Angaben)	

ERHEBUNGS- und FRAGEBÖGEN

UNTERSUCHUNG VON MIDAZOLAM ALS MEDIKAMENT FÜR DIE PRÄMEDIKATION

Zeitpunkt 0 : Präoperative Visite am Vortag der OP (T₀)
vom Anästhesisten auszufüllen

Name des Patienten:

Geb. Datum: Alter:
Grösse: Gewicht:
geplante OP:
Blutdruck (RR): Puls/min:

Bitte beurteilen Sie den Zustand des Patienten hinsichtlich der beiden folgenden Kriterien:

SEDATION (resp. psychischer Zustand)

- | | |
|--------------------------|--|
| (0) mangelhafte Sedation | (allzu tiefer Schlaf, oder Agitation) |
| (1) keine Sedation | (keine Medikamentwirkung erkennbar) |
| (2) wenig Sedation | (nicht schläfrig, aber auch nicht unruhig) |
| (3) gute Sedation | (schläfrig bzw. leichter Schlaf aber weckbar und kooperativ) |

ERREGUNG, UNRUHE

- (0) nicht merklich
- (1) wenig
- (2) deutlich
- (3) stark

ANGST

- (0) keine Angst
- (1) wenig
- (2) deutliche
- (3) starke

Auf dem beiliegenden Fragebogen zur Selbstbeurteilung soll nun der Patient seine eigene Situation hinsichtlich seiner Stimmung und der vor der Operation bestehenden Angst selbst einschätzen. Bitte lassen Sie diesen Selbstbeurteilungsbogen ausfüllen und ermuntern Sie den Patienten zu realistischen Angaben.

Patientenfragebogen zur SELBSTBEURTEILUNG am Vortag der OP (T_0)

Wir bitten Sie, diesen kurzen Fragebogen wahrheitsgemäß auszufüllen, da nur so eine zuverlässige Beurteilung der Prämedikation erfolgen kann.

Bitte beurteilen Sie zunächst Ihre Stimmungslage:

- Ich fühle mich:
- (0) nicht anders als sonst
 - (1) kaum unruhig und gespannt
 - (2) ein wenig unruhig und gespannt
 - (3) sehr unruhig und gespannt vor der Operation

Jede Operation ist ein Ereignis, daß durchaus Angst machen kann.
Wie steht es bei Ihnen?

- Ich habe:
- (0) keine Angst vor der Operation
 - (1) ein wenig Angst
 - (2) doch deutliche Angst
 - (3) stärkere Angst

Sind Sie schon einmal in Ihrem Leben operiert worden?

(0) - (1) - (m) Ja, wie oft:
wenn das letzte Mal:

Nein

Herzlichen Dank!

UNTERSUCHUNG VON MIDAZOLAM ALS MEDIKAMENT FÜR DIE PRAMEDIKATION

Zeitpunkt 1: im Einleitungsraum (T_1)
vom Anästhesisten auszufüllen

Name des Patienten:

Dosis Prämedikation:

geplante OP:

Blutdruck (RR): Puls/min:

Bitte beurteilen Sie den Patienten im Hinblick auf:

<u>SEDATION</u>	(0) mangelhaft	(allzu tiefer Schlaf, resp. Agitation)
	(1) nicht erkennbar	(keine Medikamentwirkung erkennbar)
	(2) wenig	(nicht schläfrig, aber auch nicht unruhig)
	(3) gut	(schläfrig bzw. leichter Schlaf aber weckbar und kooperativ)

ERREGUNG/UNRUHE (0) nicht merklich
 (1) wenig
 (2) deutlich
 (3) stark

ANGST

(0) keine Angst

(1) wenig

(2) deutliche

(3) starke

SCHWINDELGEFÜHL (seit Verabreichung der Prämedikation)

Ja
Nein

EMETISCHE WIRKUNGEN (soweit seit Verabreichung der Prämedikation aufgetreten)

Erbrechen
Übelkeit

LOKALE EFFEKTE (an der Injektionsstelle)

- (0) keine Beschwerden
- (1) Injektion war unangenehm
- (2) immer noch ein unangenehmes Gefühl
- (3) immer noch Schmerzen

ANDERE AUFFÄLLIGKEITEN (bitte Patient ausdrücklich fragen)

Kopfschmerzen
sonstige Schmerzen (auch Wundschmerz etc.)
sonstige Beschwerden

Nun zeigen Sie bitte dem Patienten die ERINNERUNGSKARTE (memory card) und bitten Sie ihn, den darauf abgebildeten Gegenstand zu identifizieren.

Uhr erkannt (I) richtig abgelesen (II)

Patientenfragebogen zur Selbstbeurteilung vor der Operation (T₁)

Bitte helfen Sie uns nochmals bei dem Bemühen, die Ihnen gegebene Prämedikation zuverlässig zu beurteilen. Wir bitten Sie, erneut den folgenden kurzen Fragebogen auszufüllen.

Wie ist zur Zeit Ihre Stimmungslage?

- Ich fühle mich:
- (3) sehr unruhig und gespannt vor der Operation
 - (2) ein wenig unruhig und gespannt
 - (1) kaum unruhig oder gespannt
 - (0) nicht anders als sonst

Sie werden nun zur Operation vorbereitet, haben Sie Angst?

- Ich habe:
- (0) keine Angst vor der Operation
 - (1) ein wenig Angst
 - (2) deutliche Angst
 - (3) starke Angst

UNTERSUCHUNG VON MIDAZOLAM ALS MEDIKAMENT FÜR DIE PRÄMEDIKATION

Zeitpunkt 2 : am Tag nach der OP (T₂)

vom Anästhesisten auszufüllen

Name des Patienten:

Geb. Datum:

Bitte befragen Sie den Patienten zu folgenden Stichworten:

LOKALE EFFEKTE (an der Injektionsstelle)

(0) keine Beschwerden

(1) Injektion war unangenehm

(2) immer noch ein unangenehmes Gefühl

(3) immer noch Schmerzen

RÜCKBLICKENDE BEURTEILUNG der Prämedikation (soweit erinnerlich)

präoperativ Schwindelgefühl	Ja	
	Nein	S

präoperative Übelkeit	Ja	
	Nein	Ü

präoperativ Erbrechen	Ja	
	Nein	E

keine Erinnerung

andere präoperative Nebenwirkungen:

ALLGEMEINEINDRUCK (des Patienten)

Prämedikation war:	(2) gut	(Pat. möchte nächstes Mal wieder die selbe Prämedikation)
	(1) indifferent	
	(0) schlecht	(Pat. möchte nächstes Mal lieber eine andere Prämedikation)

Wenn der Patient früher schon einmal operiert wurde, wie beurteilt er dann im rückblickenden Vergleich, die früheren und die diesmalige Prämedikation?

Diesmal war die Prämedikation:	(2) besser als früher
	(1) genauso gut / schlecht
	(0) schlechter als früher

UNTERSUCHUNG VON MIDAZOLAM ALS MEDIKAMENT FÜR DIE PRÄMEDIKATION

Zeitpunkt 2 : Fortsetzung (T₂)

AMNESIE

Erinnert sich der Patient, daß ihm vor der Operation ein Bild
gezeigt worden ist? (I) Ja Nein

Erinnert er spontan was dies Bild zeigte?

(II) Ja Nein

Wenn der Patient sich nicht spontan an Bild oder Inhalt erinnert,
zeigen Sie ihm bitte erneut die ERINNERUNGSKARTE und fragen Sie
ihn, ob er diese Abbildung schon einmal gesehen habe.

Patient erinnert sich jetzt (III) Ja Nein

Bitten Sie den Patienten nun, den präoperativen und auch den
postoperativen Hergang, so gut es ihm erinnerlich ist, zu
schildern und bestimmen Sie den Zeitraum eines eventuellen
Erinnerungsverlustes.

Wann hört Erinnerung auf?

- (1) noch auf Station (d.h. irgendwann vor dem
Transport in den OP)
- (2) erst bei Einleitung der Narkose
(Erinnerung an i.v.Kanüle)

Wann setzt Erinnerung wieder ein?

- (1) mit Aufwachen aus der Narkose,
gleich nach der OP
- (2) erst auf der Wachstation

PATIENTENSCHLÜSSEL

MIDAZOLAM - GRUPPE

Patient	Geb. am:	Alter	ASA	OP-Tag	Diagnose
1) H.O.	08.08.34	48 J.	III	14.12.82	Phimose, Kondylom
2) J.G.	20.11.54	28 J.	I	14.12.82	Hydrocele
3) O.B.	07.03.63	19 J.	I	14.12.82	Varicocele
4) W.Z.	30.01.10	72 J.	III	15.12.82	percut. Nephrostom
5) E.F.	21.08.00	82 J.	III	15.12.82	Orchiektomie bds.
6) D.S.	28.11.46	36 J.	II	15.12.82	Ureter-Bauchdecken-Fistel
7) G.G.	25.02.26	56 J.	II	16.12.82	Ureterotomie
8) F.R.	26.08.11	71 J.	III	16.12.82	Circumcision
9) E.P.	03.10.10	72 J.	III	16.12.82	Blasenhalsschlitzung
10) E.B.	28.02.15	67 J.	II	20.12.82	Polyp-Urethra
11) M.K.	16.01.63	19 J.	I	20.12.82	inguinale Hodenfreilegung
12) G.K.	01.02.02	80 J.	III	21.12.82	TUR-Prostata
13) T.E.	24.07.60	22 J.	I	04.01.83	Circumcision
14) R.R.	16.12.59	23 J.	I	05.01.83	Frenulumplastik
15) W.S.	03.04.42	40 J.	I	05.01.83	inguinale Hodenfreilegung
16) R.S.	04.10.12	70 J.	II	06.01.83	Circumcision
17) R.M.	14.06.45	37 J.	II	10.01.83	Nieren-Polresektion
18) H.P.	30.04.16	66 J.	II	10.01.83	TUR-Prostata
19) E.T.	09.02.02	80 J.	III	10.01.83	TUR-Prostata
20) W.O.	12.01.22	61 J.	III	10.01.83	TUR-Blase
21) H.H.	20.02.08	75 J.	II	10.01.83	TUR-Prostata
22) W.L.	06.07.12	70 J.	III	11.01.83	TUR-Prostata
23) N.F.	27.01.34	48 J.	II	11.01.83	Nephrektomie
24) E.H.	17.05.09	73 J.	III	12.01.83	TUR-Prostata
25) R.Z.	17.07.07	75 J.	II	12.01.83	TUR-Prostata
26) A.S.	03.08.07	75 J.	III	12.01.83	Harnleiterstriktur
27) P.S.	06.12.50	32 J.	I	12.01.83	Kondylomata; Circum
28) P.B.	07.06.46	36 J.	II	12.01.83	TUR-Blase
29) G.S.	30.09.17	65 J.	II	13.01.83	Aspirationsbiopsie
30) H.Z.	25.05.32	50 J.	III	13.01.83	inguinale Hodenfreilegung
31) H.Z.	24.06.22	60 J.	II	13.01.83	TUR-Blase
32) R.B.	25.06.06	76 J.	II	13.01.83	transves.Prostatektomie
33) H.T.	03.07.15	67 J.	III	13.01.83	Nephrektomie
34) K.H.	24.08.48	34 J.	II	14.01.83	Pyelotomie
35) D.I.	02.05.45	37 J.	II	17.01.83	Nephrektomie
36) C.B.	10.09.38	44 J.	II	17.01.83	Pyelothomie

MIDAZOLAM - GRUPPE

Patient	Geb. am:	Alter	ASA	OP-Tag	Diagnose
37) M.P.	15.09.49	33 J.	II	18.01.83	Nierenbeckenplastik
38) T.M.	22.03.50	32 J.	II	18.01.83	retroperiton.LK-Ausräumung
39) L.M.	22.11.27	55 J.	II	19.01.83	Pyelotomie
40) H.E.	30.09.11	71 J.	II	19.01.83	TUR-Prostata
41) H.V.	01.03.39	43 J.	II	19.01.83	inguinale Hodenfreilegung
42) H.M.	27.01.19	64 J.	III	19.01.83	Ureterotomie
43) R.N.	26.03.65	17 J.	I	20.01.83	Circumcision
44) H.K.	26.12.21	61 J.	II	20.01.83	Prostatabiopsie
45) F.P.	08.10.06	76 J.	III	20.01.83	TUR-Blase
46) G.R.	16.08.27	55 J.	II	20.01.83	Hodenfreilegung
47) R.G.	03.01.17	66 J.	III	20.01.83	TUR-Prostata
48) E.V.	26.12.16	66 J.	II	20.01.83	Nephrektomie re.
49) E.D.	05.11.00	82 J.	III	21.01.83	TUR-Prostata
50) K.B.	17.02.11	71 J.	III	24.01.83	TUR-Blase
51) H.R.	22.03.20	62 J.	III	24.01.83	TUR-Prostata
52) H.A.	25.05.27	55 J.	II	25.01.83	transves.Prostatektomie
53) K.S.	29.03.06	76 J.	III	03.02.83	TUR-Blase
54) L.T.	01.02.15	68 J.	II	14.02.83	TUR-Blase
55) F.P.	01.07.11	71 J.	III	24.02.83	Circumcision

DOLANTIN/ATOSIL-GRUPPE

Patient	Geb. am:	Alter	ASA	OP-Tag	Diagnose
1) G.D.	15.02.20	63 J.	II	26.01.83	Tefloninjektion + Zystofix-K
2) H.M.	11.09.02	80 J.	II	26.01.83	TUR-Prostata
3) F.P.	01.07.11	81 J.	III	27.01.83	TUR-Blase
4) E.M.	21.06.13	79 J.	III	27.01.83	TUR-Prostata
5) H.M.	05.10.14	68 J.	II	31.01.83	TUR-Blase
6) W.S.	21.03.34	47 J.	II	31.01.83	TUR-Blase
7) L.K.	03.01.55	28 J.	II	01.02.83	Frenulumplastik
8) G.M.	28.12.46	36 J.	I	01.02.83	OP n. Bernardie
9) V.L.	11.03.52	30 J.	I	01.02.83	Circumcision
10) K.S.	13.09.17	65 J.	III	02.02.83	Pyelotomie
11) W.F.	23.12.09	72 J.	III	02.02.83	transvesikale Prostatektomie
12) L.S.	08.01.41	42 J.	II	02.02.83	TUR-Blase
13) K.B.	05.05.12	70 J.	III	02.02.83	TUR-Blase
14) W.H.	21.03.08	75 J.	III	03.02.83	perkut. Nephrostomie
15) L.T.	01.02.15	68 J.	II	03.02.83	TUR-Blase
16) E.M.	07.07.27	55 J.	I	08.02.83	Vasectomie bds.
17) K.F.	02.08.17	65 J.	III	09.02.83	TUR-Prostata
18) G.N.	23.04.06	72 J.	III	09.02.83	TUR-Blase
19) H.J.	26.05.22	60 J.	I	09.02.83	Spermatozelen-Exstirpation
20) H.S.	11.01.58	25 J.	II	10.01.83	Circumcision
21) A.H.	03.07.14	68 J.	II	10.01.83	TUR-Prostata
22) M.S.	17.06.65	17 J.	I	10.01.83	Frenulumplastik
23) H.T.	10.08.30	52 J.	II	10.01.83	Hodenfreilegung
24) K.F.	01.02.17	66 J.	II	14.01.83	TUR-Prostata
25) F.G.	30.11.20	62 J.	II	14.02.83	transvesik,Prostatektomie
26) H.F.	14.01.07	76 J.	II	15.02.83	TUR-Prostata
27) H.E.	11.07.05	77 J.	II	15.02.83	TUR-Blase
28) C.Z.	05.02.28	55 J.	II	16.02.83	Harnröhren-Schlitzung
29) N.H.	09.05.06	76 J.	III	16.02.83	TUR-Blase
30) H.A.	17.04.07	75 J.	III	16.01.83	TUR-Blase + Steinertrümmerung
31) E.M.	29.06.00	82 J.	II	17.02.83	Nephrektomie
32) G.T.	20.05.15	67 J.	III	17.02.83	Cystoskopie + Asp.-Biopsie
33) A.S.	30.06.61	21 J.	I	17.02.83	Circumcision + Frenulumplastik
34) M.B.	24.04.59	24 J.	I	18.02.83	Harnröhrenschlitzung

DOLANTIN/ATOSIL-GRUPPE

Patient	Geb. am:	Alter	ASA	OP-Tag	Diagnose
35) S.W.	28.04.60	22 J.	I	22.02.83	Orchidopexie
36) G.K.	22.03.46	36 J.	II	22.02.83	Circumcision
37) K.G.	22.06.11	71 J.	III	22.02.83	TUR-Blase
38) H.C.	20.02.55	28 J.	I	23.02.83	Orchidopexie
39) C.K.	01.01.66	17 J.	I	23.02.83	Spermatozelenabtragung
40) A.E.	26.05.54	28 J.	II	23.02.83	Meatotomie
41) R.H.	23.01.55	28 J.	I	23.02.83	Circumcision
42) E.W.	27.08.99	83 J.	III	24.02.83	TUR-Prostata
43) M.M.	01.01.06	77 J.	III	24.02.83	TUR-Blase

LITERATURVERZEICHNIS

1. Abel, R.M., Reis, R.L., Staroscik, R.N.
Coronary vasodilatation following Diazepam
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 38 (1970) 620
2. Abel, R.M., Reis, R.L., Staroscik, R.N.
The pharmacological basis of coronary and systemic
vasodilator actions of Diazepam (Valium)
Brit. J. Pharmac. 39 (1970) 261
3. Aitkenhead, A.R.
Do barbiturates protect the brain?
Br. J. Anaesth. 53 (1981) 1011
4. Alienewski, M.I., Bulas, B.J., Maderazo, L., Mendoza, C.
Intramuscular Lorazepam versus Pentobarbital
premedication. A comparison of patient sedation,
anxiolysis and recall.
Anesth. Analg. 56 (1977) 489
5. Al-Kudhairi, D., Whitwam, J.G., Chakrabarti, M.K.,
Askitopoulou, H., Grundy, E.M., Powrie, S.
Haemodynamic effects of midazolam and thiopentone
during induction of anaesthesia for coronary
artery surgery.
Br. J. Anaesth. 54 (1982) 831
6. Al-Kudhairi, D., Whitwam, J.G., McCloy, R.F.
Midazolam and diazepam for gastroscopy
Anaesthesia 37 (1982) 1002
7. Allonen, H., Ziegler, G., Klotz, U.
Midazolam kinetics
Clin. Pharmacol. Ther. 30 (1981) 653
8. Alvan, G., Siwers, B., Vessmann, J.
Pharmacokinetics of Oxazepam in healthy volunteers
Acta Pharmacol. Toxicol. 40 (1977) 40

9. Amrein, V.R., Cano, J.P., Eckert, M., Coassolo, Ph.
Pharmakokinetik von Midazolam nach intravenöser
Verabreichung.
Arzneim.-Forsch. 31/12a(1981) 2202

10. Amrein, R., Cano, J.P., Hartmann, D., Ziegler, W.H., Dubuis, R.
Clinical and psychometric effects of flunitrazepam
observed during the day in relation to pharmacokinetic
data.
Proc. of the northern european symposium on
sleep research, Basle, (Sept. 1978) 83

11. Assaf, R.A.E., Clarke, R.S.J., Dundee, J.W., Samuel, I.O.
Studies of drugs given before anaesthesia XXIV
Metoclopramide with morphine and pethidine
Brit.J.Anaesth. 46 (1974) 514

12. Baber, R., Hobbes, A., Munro, I.A., Purcell, G., Binstead, R.
Midazolam as an intravenous induction agent for
general anaesthesia: a clinical trial.
Anaesth.Intensive Care 10 (1982) 29

13. Beecher, H.K.
Preanesthetic medication - guest editorial
J.A.M.A. 157 (1955) 242

14. Berggren, L., Eriksson, I.
Midazolam for induction of anaesthesia in outpatients
A comparison with thiopentone.
Acta Anaesthesiol. Scand. 25 (1981) 492

15. Berlin, J., Tolkadorf, W., Schmollinger, U., Berlin, B.,
Pfeiffer, J., Rey, E.R.
Die Wirkung des präoperativen psychischen Befindens
auf den intra- und postoperativen Verlauf.
Anästhesiol. Intensivmed. (1982) 9

16. Bloor, C.M., Leon, A.S., Walker, D.E.
Coronary and systemic haemodynamic effects of
diazepam in the unanesthetized dog.
Res.Comm.Chem.Path.Pharm 6 (1973) 1043

17. Brandt, Th., Bock, W.J., Brandt, B., Viland, B.
Neuroleptische Wirkung der Narkoseprämedikation
mit Dehydrobenzperidol.
Anaesthesist 20 (1971) 215
18. Briggs, R.M., Ogg, M.J.
Patients refusal of surgery after innovar premedication
Plast.Reconstr.Surg. 51 (1973) 158
19. Brown, C.R., Sarnquist, F.H., Canup, C.A., Pedley, T.A.
Clinical, electroencephalographic, and
pharmacokinetic studies of a water-soluble
benzodiazepine, midazolam maleate
Anesthesiology 50 (1979) 467
20. Caldwell, C.B., Gross, J.B.
Physostigmine reversal of midazolam induced sedation.
Anesthesiology 57 (1982) 125
21. Catchlove, R.F.M., Kafer, E.R.
The effects of diazepam on the ventilatory response
to carbon-dioxide and on the steady state gas exchange
Anesthesiology 34 (1971) 9
22. Clark, G., Erwin, D., Yate, P., Burt, D., Major, E.
Temazepam as premedication in elderly patients.
Anaesthesia 37 (1982) 421
23. Clarke, R.S.J., Dundee, J.W., Moore, J.
Studies of drugs given before anaesthesia IV
Atropine and hyoscine
Br.J.Anaesth 36 (1964) 648
24. Clarke, R.S.J., Dundee, J.W., Love, W.J.
Studies of drugs given before anaesthesia VIII
Morphine alone and with atropine or hyoscine.
Brit. J. Anaesth. 37 (1965) 772
25. Cockshott, W.P., Thompson, M.B., Howlett, L.J., Seeley, E.T.
Intramuscular or intralipomatous injections.
New Engl. J. Med. 307 (1982) 356

26. Cole, W.H.J.
Midazolam in paediatric anaesthesia
Anaesth. Intensive Care 10 (1982) 36
27. Cheng, S.C., Brunner, E.A.
Inhibition of GABA metabolism in rat brain
synaptosomes by midazolam (Ro 21-3981)
Anesthesiology 55 (1981) 41
28. Conner, J.T., Katz, R.L., Pagano, R.R., Graham, C.W.
Ro 21-3981 (midazolam) for intravenous surgical
premedication and induction of anaesthesia.
Anesth. Analg. 57 (1978) 1
29. Cooper, S.J.
Specific benzodiazepine antagonist Ro 15-1788
and thirst induced drinking in the rat.
Neuropharmacology 21 (1982) 483
30. Crevoisier, Ch., Eckert, M., Heinzmann, P., Thurneysen, D.J.,
Ziegler, W.H.
Relation entre l'effet clinique et la pharmacocinetique
du midazolam apres administration i.v. et i.m.
Arzneim. Forsch. 31(12a) (1981) 2211
31. Dupre, L.J., Stieglitz, P.
Extrapyramidal Syndromes after Premedication
with droperidol in children.
Br. J. Anaesth. 52 (1980) 831
32. Divoll, M., Greenblatt, D.J., Lacasse, Y., Shader, R.I.
Benzodiazepine overdosage: Plasma concentrations
and clinical outcome.
Psychopharmacol. 73 (1981) 381
33. Dönicke, A., Kugler, J., Suttman, H.
Midazolam: Abhängigkeit der Schlaftiefe von
Injektionszeit und Dosis.
Anaesthesist 29 (1980) 637

34. Driessen, J.J., Smets, M.J., Goey, L.S., Booij, L.H.
Comparison of diazepam and midazolam as oral
premedicants for bronchoscopy under local
anesthesia.
Acta Anaesthesiol. Belg. 33 (1982) 99
35. Dundee, J.W., Moore, J., Nicholl, R.M.
Studies of drugs given before anaesthesia I
A method of pre-operative assessment.
Br. J. Anaesth. 34 (1962) 458
36. Dundee, J.W., Moore, J., Clarke, R.S.J.
Studies of drugs given before anaesthesia V
Pethidine alone and in combination with
atropine or hyoscine.
Br. J. Anaesth. 36 (1964) 703
37. Dundee, J.W., Moore, J., Love, W.J., Nicholl, R.M.,
Clarke, R.S.J.
Studies of drugs given before anaesthesia VI
The Phenothiazine Derivatives.
Br. J. Anaesth. 37 (1965) 332
38. Dundee, J.W., Nicholl, R.M., Clarke, R.S.J. Moore, J.,
Love, W.T.
Studies of drugs given before anaesthesia VII
Pethidine-Phenothiazine-Combinations.
Br. J. Anaesth. 37 (1965) 601
39. Dundee, J.W., Halliday, F., Nicholl, R.M., Moore, J.
Studies of drugs given before anaesthesia X
Two non-phenothiazine anti emetics:
Cyclizine and trimethobenzamide.
Br. J. Anaesth. 38 (1966) 50
40. Dundee, J.W., Loan, W.B., Clarke, R.S.J.
Studies of drugs given before anaesthesia XI
Diamorphine (heroin) and morphine
Br. J. Anaesth. 38 (1966) 610

41. Dundee, J.W.
Effect of Halothane on postoperative vomiting
Br. J. Anaesth. 40 (1968) 633
42. Dundee, J.W., Loan, W.B., Morrison, J.D.
Studies of drugs given before anaesthesia XIX
The opiates
Br. J. Anaesth. 42 (1970) 54
43. Dundee, J.W., Clarke, R.S.J., Howard, P.J.
Studies of drugs given before anaesthesia XXIII
Metoclopramide
Br. J. Anaesth. 46 (1974) 509
44. Dundee, J.W., George, K.A.
The amnesic action of diazepam, flunitrazepam and
lorazepam in man.
Acta Anaesth. belg. Suppl.27 (1976) 3
45. Dundee, J.W., Lilburn, J.K., Nair, S.G., George, K.A.
Studies of drugs given before anaesthesia XXVI
Lorazepam
Br. J. Anaesth. 49 (1977) 1047
46. Dundee, J.W., Samuel, I.O., Toner, W., Howard, P.J.
Midazolam, a water soluble benzodiazepine.
Studies in volunteers
Anaesthesia 35 (1980) 454
47. Dundee, J.W., Wilson, D.B.
Amnesic action of midazolam
Anaesthesia 35 (1980) 459
48. Egbert, L.D., Battit, G.E., Turndorf, H., Beecher, H. K.
The value of the preoperative visit by an anesthetist
J.A.M.A. 185 (1963) 87

49. The Experts opine:

The use of benzodiazepines as preanesthetic sedatives,
for sedation during regional anesthetic procedures
and as adjuvants during 'balanced anesthesia'.
Survey of Anesthesiology 26 (1982) 55

50. Finkle, B.S., McCloskey, K.L., Goodman, L.S.

Diazepam and drug-associated deaths:
A survey in the United States and Canada
J.A.M.A. 242 (1979) 429

51. Finucane, B.T., Judelman, J., Braswell, R.

Comparison of thiopentone and midazolam for induction
of anaesthesia: influence of diazepam premedication.
Can. Anaesth. Soc. J. 29 (1982) 227

52. Fitzal, S., Knapp-Groll, E., Ilias, W. Scherzer, W.,
Tonczar, L.

Vergleich zweier Prämedikationsmethoden:
Psychische, sedative und somatische Reaktionen.
Anaesthesist 28 (1979) 572

53. Forrest, W.H., Brown, C.R., Brown, B.W.

Subjective responses to six common preoperative
medications.
Anesthesiology 47 (1977) 241

54. Forster, A., Gardaz, J.P., Suter, P.M., Gemperle, M.

Comparative respiratory effects of midazolam and
diazepam.
Anesthesiology 51 Suppl (1979) S 383

55. Forster, A., Gardaz, J.P., Suter, P.M., Gemperle, M.

Midazolam as an induction agent for anaesthesia.
Br. J. Anaesth. 52 (1980) 907

56. Forster, A. Gardaz, J.P., Suter, P.M., Gemperle, M.
Respiratory depression by midazolam and diazepam
Anesthesiology 53 (1980) 494
57. Forster, A., Juge, O., Morel, D.
Effects of midazolam on cerebral blood flow
in human volunteers.
Anesthesiology 56 (1982) 453
58. Fragen, R.J., Gahl, F., Caldwell, N.
A water soluble benzodiazepine, Ro 21-3981,
for induction of anesthesia.
Anesthesiology 49 (1978) 41
59. Fragen, R.J., Meyers, S.N., Barresi, V., Caldwell, N.J.
Hemodynamic effects of midazolam in cardiac patients
Anesthesiology 51 Suppl (1979) S 103
60. Fragen, R.J., Caldwell, N.J.
Awakening characteristics following anesthesia
induction with midazolam for short surgical
procedures.
Arzneim. Forsch. 31 12a (1981) 2261
61. Gallagher, D.W.
Functional importance of benzodiazepine binding
in brain.
Brain Res. Bull. 5 Suppl (1980) S 833
62. Gamble, J.A., Kwar, P., Dundee, J.W., Moore, J., Briggs, L.P.
Evaluation of midazolam as an intravenous induction
agent.
Anaesthesia 36 (1981) 868
63. Gamble, J.A., Dundee, J.W., Kwar, P.
Midazolam - an alternative to thiopentone ?
Br. J. Anaesth. 52 (1980) 951

64. Goodman-Gilman, A., Goodman, L.S., Gilman, A. Hrsg.
The pharmacological basis of therapeutics
6. edition (1980) Macmillan Publishing Co. NY
65. Göthert, M.
Neue pharmakologische Gesichtspunkte zur
Klassifizierung und Wirkung von Schlafmitteln.
Med. Welt (1980) Heft 48
66. Greenblatt, D.J., Shader, R.I.
Drug therapy: 'Anticholinergics'
N. Engl. J. Med. 298 (1973) 1215
67. Greenblatt, D.J., Shader, R.I.
Drug therapy: The benzodiazepines I & II
N. Engl. J. Med. 299 (1974) 1011 & 1239
68. Greenblatt, D.J., Shader, R.I., Franke, K., McLaughlin, D.S.,
Harmatz, J.S., Divoll-Allen, M.
Pharmacokinetics and bioavailability of intravenous,
intramuscular and oral lorazepam in humans.
J. Pharmaceut. Scie. 68 (1979) 57
69. Greenblatt, D.J., Divoll-Allen, M., Harmatz, J.S., Shader, R.I.
Diazepam disposition determinants
Clin. Pharmacol. Ther. 27 (1980) 301
70. Greenblatt, D.J., Locniskar, A., Ochs, H.R., Lauven, P.M.
Automated gas chromatography for studies of
midazolam pharmacokinetics.
Anesthesiology 55 (1981) 176
71. Greenblatt, D.J., Shader, R.I., Divoll-Allen, M., Harmatz, J.S.
Benzodiazepines: A summary of pharmacokinetic
properties.
Br. J. Clin. Pharmac. 11 (1981) 11S

72. Grote, B., Dönicke, A., Kugler, J., Suttman, H., Loos, A.
Intramuskuläre Applikation von Midazolam.
Wirkung auf ZNS und Atmung.
Arzneim. Forsch. 31 12a (1981) 2224
73. Hack, G., Stoeckel, H.
Benzodazepine zur Prämedikation und bei
Regional- und Allgemeinanästhesie.
Anästh. Intensivther. Notfallmed. 16 (1981) 128
74. Haldemann, G., Weber, J.
Narkoseeinleitung mit Midazolam unter besonderer
Berücksichtigung der Auswirkungen auf die
systolischen Zeitintervalle.
Arzneim. Forsch. 31 12a (1981) 2247
75. Hall, R.C.W., Zisook, S.
Paradoxical reactions to benzodiazepines
Br. J. Clin. Pharmac. 11 (1981) 99S
76. Halpern, L.M.
Rational choice of preoperative medication:
The emperor's new clothes?
Anesthesiology 47 (1977) 239
77. Hamilton, R.C., Dundee, J.W., Clarke, R.S.J., Loan, W.B.,
Morrison, J.D.
Studies of drugs given before anaesthesia XIII
Pentazocine and other opiate-antagonists
Br. J. Anaesth. 39 1967) 647
78. Haslett, W.H.K., Dundee, J.W.
Studies of drugs given before anaesthesia XIV
Two Benzodiazepine Derivatives - Chlordiazepoxide
and Diazepam
Br. J. Anaesth. 40 (1968) 250
79. Hegarty, J.E., Dundee, J.W.
Sequelae after the intravenous injection of three
benzodiazepines - diazepam, lorazepam and flunitrazepam
Br. Med. J. 2 (1977) 1384

80. Heinemeyer, G.
Untersuchung der Zusammenhänge zwischen der
Pharmakokinetik und der Sedierung bei der
Prämedikation nach intramuskulärer Gabe von
Diazepam.
Inaugural-Dissertation; Med. Fachber. FU-Berlin (1976)
81. Heisterkamp, D.V., Cohen, P.J.
The effect of intravenous premedication with
lorazepam, pentobarbitone or diazepam on recall.
Br. J. Anaesth. 47 (1975) 79
82. Heizmann, P., Ziegler, W.H.
Excretion and metabolism of ¹⁴-C midazolam in
humans following oral dosing.
Arzneim Forsch. 31 12a (1981) 2220
83. Helcl, I., Lupolover, R., Buch, J.P., Amrein, R.
Evaluation of the efficacy and tolerance of
orally administered midazolam as an hypnotic
agent compared with oxazepam in the treatment
of insomnia.
Arzneim. Forsch. 31 12a (1981) 2284
84. Herr, G.P., Conner, J.T., Schehl, D., Dorey, F.
Comparison of i.m. diazepam and hydroxyzine
as premedicants.
Br. J. Anaesth. 54 (1982) 3
85. Herxheimer, H., Pribilla, W., Schwab, M. Hrsg.
Klinische Pharmakologie der Benzodiazepine
Der Arzneimittelbrief 11 (1977) 9
86. Hider, C.F.
Fallbericht von einer paradoxen Reaktion auf DHEP
in: 'The application of neuroleptanalgesia'
Proceedings of the first british symposium,
Edinburgh, June 1964
Pergamon Press, Symp. Public. Division

87. Hollister, L.E., Conley, F.K., Britt, R.H., Shuer, L.
Langzeitbehandlung mit Diazepam
J.A.M.A.-D 1 (1982) 145
88. Holmes, C.M., Galletly, D.G.
Midazolam/fentanyl. A total intravenous technique
for short procedures.
Anaesthesia 37 (1982) 761
89. Iftikhar ul Haq, Dundee, J.W.
Studies of drugs given before anaesthesia. XVI
Oral diazepam and trimeprazine for adenotonsillectomy.
Br. J. Anaesth. 40 (1968) 972
90. Ikram, H., Rubin, A.P., Jewkes, R.F.
Effect of diazepam on myocardial blood flow of
patients with and without coronary artery disease.
Br. Heart J. 35 (1973) 626
91. Jones, D.J., Stehling, L.C., Zauder, H.L.
Cardiovascular responses to diazepam and midazolam
maleate in the dog.
Anesthesiology 51 (1979) 430
92. de Jong, R.H., Bonin, J.D..
Benzodiazepines protect mice from local anesthetic
convulsions and deaths.
Anesth. Analg. 60 (1981) 385
93. Kanto, J.
Correspondence: Plasma Levels of diazepam after
oral and intramuscular administration.
Br. J. Anaesth. 45 (1973) 817
94. Kanto, J., Slovall, S., Vouri, A.
Effect of different kinds of premedication on the
induction properties of midazolam.
Br. J. Anaesth. 54 (1982) 507

95. Kapp, W.
Pharmakologische und toxikologische Aspekte
zu Benzodiazepinen.
Anästh. Intensivther. Notfallmed. 16 (1981) 125
96. McKay, A.C., Dundee, J.W.
Effect of oral benzodiazepines on memory
Br. J. Anaesth. 52 (1980) 1247
97. Klermann, G.L.
Psychotropic hedonism versus pharmacological
calvinism.
Hastings Center Report 2 (1972) 16
98. Klopfenstein, C.
Midazolam as oral premedication in local anaesthesia.
A double blind study comparing the sedative,
anxiolytic and amnestic effects of midazolam with
diazepam and placebo.
Arzneim. Forsch. 31 12a (1981) 2238
99. Klotz, U., Avant, G.R., Hoyumpa, A., Schenker, S.,
Wilkinson, G.R.
The effects of age and liver disease on the disposition
and elimination of diazepam in adult man.
J. Clin. Invest. 55 (1975) 347
100. Klotz, U., Antonin, K.H., Bieck, P.R.
Comparison of pharmacokinetics of diazepam
after single and subchronic doses.
Europ. J. Clin. Pharmacol. 10 (1976) 121
101. Klotz, U.
Wichtige Faktoren, die beim Menschen die Verteilung
und Elimination von Diazepam beeinflussen.
Fortschr. Med. 95 (1977) 1958
102. Klotz, U., Reimann, I.
Delayed clearance of diazepam due to cimetidine.
New Engl. J. Med. 302 (1980) 1012

103. Klotz, U.

Pharmakologie, Toxikologie und Abhängigkeits-
potential der Benzodiazepine.
Deut. Arztebl. 78 (1981) 2227

104. Klotz, U., Ziegler, G.

Physiologic and temporal variation in hepatic
elimination of midazolam.
Clin. Pharmacol. Ther. 32 (1982) 107

105. Korttila, K., Linnoila, M.

Absorption and sedative effects of diazepam after
oral administration and i.m. administration into
the vastus lateralis muscle and the deltoid muscle.
Br. J. Anaesth. 47 (1975) 857

106. Korttila, K., Mattila, M.J., Linnoila, M.

Prolonged recovery after diazepam sedation:
The influence of food, charcoal ingestion and
injection rate on the effects of intravenous diazepam.
Br. J. Anaesth. 48 (1976) 333

107. Korttila, K., Aromaa, U., Tammisto, T.

Patients expectations and acceptance of the effects
of the drugs given before anaesthesia:
Comparison between light and amnesic premedication.
Acta Anaesth. Scand. 25 (1981) 381

108. Korttila, K., Tarkkanen, L., Kuurte, T., Himberg, J.J.,
Abondati, G.

Unpredictable central nervous system effects after
Lorazepam premedication for neurosurgery.
Acta Anaesth. Scand. 26 (1982) 213

109. Kothary, S.P., Brown, A.C.D., Pandit, U.A., Samra, S.K.,
Pandit, S.K.

Time course of antirecall effect of diazepam
and lorazepam following oral admission.
Anesthesiology 55 (1981) 641

110. Kudhairi, D.A., Whitwam, J.G., Askitopoulou, H.
Acute central respiratory effects of diazepam,
its solvent and propylene glycol.
Br. J. Anaesth. 54 (1982) 959
111. Lader, M.
Correlation of plasma concentrations of benzodiazepines with clinical effects.
Proc. North. Europ. Symp. Sleep-Research
Basle (Sept 1978) 99
112. Langrehr, D., Erdmann, W.
Kardiozirkulatorische und respiratorische Wirkung
der Kombination von Midazolam und Ketamin.
Arzneim. Forsch. 31 12a (1981) 2269
113. Tolksdorf, W., Gawol, U., Grund, R., Pfeifer, J., Lutz, H.,
Berlin, J., Berlin, B., Langrehr, D.
Untersuchungen zur präoperativen Angst.
Vortrag ZAK 1979 Innsbruck
114. Larsen, R., Hilfiker, O., Radke, J., Sonntag, H.
Midazolam: Wirkung auf allgemeine Hämodynamik,
Hirndurchblutung und cerebralen Sauerstoffverbrauch
bei neurochirurgischen Patienten.
Anästhesist 30 (1981) 18
115. Lauven, P.M., Stoeckel, H., Schwilden, H., Schüttler, J.
Klinische Pharmakokinetik von Midazolam, Flunitrazepam
und Diazepam.
Anästh. Intensivther. Notfallmed. 16 (1981) 135
116. Lauven, P.M., Stoeckel, H., Ochs, H., Greenblatt, D.J.
Pharmakokinetische Untersuchungen mit dem neuen,
wasserlöslichen Benzodiazepin Midazolam.
Anaesthesist 30 (1981) 280

117. Lebowitz, P.W., Cote, M.E., Daniels, A.L., Ramsey, F.M.,
Martyn, J.A., Teplick, R.S., Davison, J.K.
Comparative cardiovascular effects of midazolam and
thiopental in healthy patients.
Anesth. Analg. 61 (1982) 771
118. Lee, C.M., Yeakel, A.E.
Patient refusal of surgery after innovar premedication
Anesth. Analg. 54 (1975) 224
119. Leigh, J.M., Walker, J., Janaganathan, P.
Effects of preoperative anaesthetic visits on anxiety.
Brit. Med. J. 41 (1977) 987
120. Lippa, A.S., Meyerson, L.R., Beer, B.
Molecular substrates of anxiety: Clues from the
heterogeneity of benzodiazepine - receptors.
Life Sciences 31 (1982) 1409
121. Litchfield, N.B.
Complications of intravenous diazepam - adverse
psychological reactions. (Assessment of 16 000 cases)
Anesth. Prog. 28 (1980) 175
122. Loan, W.B., Dundee, J.W., Clarke, R.S.J.
Studies of drugs given before anaesthesia XII
A coparison of papaveretum and morphine
Br. J. Anaesth. 38 (1966) 891
123. Loan, W.B., Morrison, J.D., Dundee, J.W., Clarke, R.S.J.
Hamilton, R.C., Brown, S.S.
Studies of drugs given before anaesthesia XVII
The natural and semisynthetic opiates.
Br. J. Anaesth. 41 (1969) 57
124. Lupolover, R., Buch, J.P.
Evaluation of efficacy and safety of midazolam
administered orally in sleep disorders. A dose
finding study.
Arzneim. Forsch. 31 12a (1981) 2281

125. Matthew, H., Proudfoot, A.T., Aitken, R.C.B., Raeburn, J.A., Wright, N.
Nitrazepam - a safe hypnotic.
Br. Med. J. 2 (1969) 23
126. Miller, R., Eisenkraft, J.B., Thys, D.M., Toth, C., Bohmer, F.A., Melmed, A.P.
Comparison of i.m. midazolam with hydroxyzine as preanesthetic medications.
Anesthesiol. Rev. 2 (1982) 15
127. Mirakhur, R.K., Clarke, R.S.J., Dundee, J.W., McDonald, J.R.,
Anticholinergic drugs in anaesthesia
- a survey of their present position -
Anaesthesia 33 (1978) 133
128. Mirakhur, R.K., Dundee, J.W., Conolly, J.D.R.
Studies of drugs given before anaesthesia XXVII
Anticholinergic premedicants
Br. J. Anaesth. 51 (1979) 339
129. Möhler, H., Okada, T.
Benzodiazepine receptor: Demonstration in the central nervous system.
Science 198 (1977) 849
130. Möhler, H., Okada, T.
The benzodiazepine receptor in human brain
Proc. North. Europ. Symp. Sleep-Research
Basle (Sept 1978) 3
131. Monti, J.M., Debellis, J., Gratadoux, E.
Sleep laboratory study of the effects of midazolam in insomniac patients.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 21 (1982) 479

132. Morel, D., Forster, A., Gardaz, J.P., Suter, P.M.,
Gemperle, M.
Comparative haemodynamic and respiratory effects
of midazolam and flunitrazepam as induction agents
in cardiac surgery.
Arzneim. Forsch. 31 12a (1981) 2264
133. Morrison, J.D., Hill, G.B., Dundee, J.W.
Studies of drugs given before anaesthesia XV
Evaluation of the method of study after 10 000
observations.
Br. J. Anaesth. 40 (1968) 890
134. Morrison, J.D., Loan, W.B., Dundee, J.W., McDowell, S.A.,
Brown, S.S.
Studies of drugs given before anaesthesia XVIII
The synthetic opiates.
Br. J. Anaesth. 41 (1969) 987
135. Morrison, J.D., Clarke, R.S.J., Dundee, J.W.
Studies of drugs given before anaesthesia XXI
Droperidol
Br. J. Anaesth. 42 (1970) 730
136. Morrison, J.D.
Studies of drugs given before anaesthesia XXII
Phenoperidine and fentanyl, alone and in combination
with droperidol.
Br. J. Anaesth. 42 (1970) 1119
137. Müller, W.
Der Benzodiazepin Rezeptor
D M W 105 (1980) 69
138. McNaught-Inglis, J., Barrow, M.E.H.
Premedication - a reassessment
Proc. Roy. Soc. Med. 58 (1965) 29

139. Norris, W., Baird, W.L.M.
Pre-operative anxiety: A study of the incidence and aetiology.
Br. J. Anaesth. 39 (1967) 503
140. Nugent, M., Artru, A.A., Michenfelder, J.D.
Cerebral metabolic, vascular and protective effects of midazolam maleate: Comparison to diazepam.
Anesthesiology 56 (1982) 172
141. Paymaster, N.J.
Lorazepam (WY 4036) as a pre-operative medication.
Anaesthesia 28 (1973) 521
142. Pelzer, H., Maaß, D.
Pharmakokinetik und Metabolismus von Oxazepam und dessen Hemisuccinat beim Menschen.
Arzneim. Forsch. 19 (1969) 1652
143. Pieri, L., Schaffner, R., Scherschlicht, R., Pole, P., Sepinwall, J., Davidson, A., Möhler, H., Cumin, R., et al
Pharmacology of midazolam
Arzneim. Forsch. 31 12a (1981) 2180
144. Polc, P., Laurent, J-P., Scherschlicht, R., Haefely, W.
Electrophysiological studies on the specific benzodiazepine antagonist Ro 15-1788.
Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol. 316 (1981) 317
145. Quast, U.
Zum molekularen Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine.
Fortschr. Med. 99 (1981) 788
146. Radke, J.
Midazolam zur i.m. Prämedikation und zur i.v. Narkoseeinleitung. (Klinischer Erfahrungsbericht)
Vortrag DAC Wiesbaden 1982

147. Richter, J.J.
Current theories about the mechanisms of benzodiazepines
and neuroleptic drugs.
Anesthesiology 54 (1981) 66
148. Rosenbaum, J.F.
Current concepts in psychiatry: The drug treatment
of anxiety.
New Engl. J. Med. 306 (1982) 401
149. Schulte-Sasse, U., Hess, W., Tarnow, J.
Haemodynamic responses to induction of anaesthesia
using midazolam in cardiac surgical patients.
Br. J. Anaesth. 54 (1982) 1053
150. Shader, R.I., Greenblatt, D.J.
The use of benzodiazepines in clinical practice
Br. J. Clin. Pharmac. 11 (1981) 5S
151. Shearer, W.M.
The evolution of premedication.
Br. J. Anaesth. 32 (1960) 554
152. Shull, H.J., Wilkinson, G.R., Johnson, R., Schenker, S.
Normal disposition of oxazepam in acute viral
hepatitis and cirrhosis.
Annals. Intern. Med. 84 (1976) 420
153. Smith, M.T., Eadie, M.J., Brophy, T.O.
The pharmacokinetics of midazolam in man.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 19 (1981) 271
154. Stephen, C.R.
Premedication with droperidol: A double blind study.
Canad. Anaesth. Soc. J. 17 (1970) 403
155. Stevenson, I.H., Browning, M., Crooks, J., O'Malley, K.
Changes in human drug metabolism after long term
exposure to hypnotics.
Br. Med. J. 4 (1972) 322

156. Sturdee, D.W.
Diazepam: Routes of administration and rate of absorption. A study of women with pre-eclampsia
Br. J. Anaesth. 48 (1976) 1091
157. Tallman, J.F., Paul, S.M., Skolnick, Ph., Gallagher, D.W.
Receptors for the age of anxiety
- pharmacology of the benzodiazepines -
Science 207 (1980) 274
158. Tarnow, J.
Praemedikation
Dt. Akad. f. Anästhesiol. Fortb. 6 (1982) 4
159. Tolksdorf, W.
Correspondenz zu Pichlmayer/Lips (siehe Nr.174)
'EEG Effekte der Prämedikation mit Thalamonal'
Anästhesist 30 (1981) 206
160. Tolksdorf, W., Berlin, J., Bethke, U., Nieder, G.
Psychische und somatische Auswirkungen der Prämedikation mit Rohypnol, Thalamonal und Placebo in Kombination mit Atropin.
Anästh. Intensivther. Notfallmed. 16 (1981) 1
161. Tolksdorf, W., Adrianopolos, I., Schmollinger, U., Ewen, Th., Berlin, J.
Zum präoperativen psychischen Befinden und Verhalten streßrelevanter Parameter bei chirurgischen Patienten.
Anästh. Intensivther. Notfallmed. 17 (1982) 21
162. Tolksdorf, W. und Mitarbeiter
Das präoperative psychische Befinden beeinflusst das Auftreten vagovasaler Synkopen bei Regionalanästhesien.
Vortrag DAC Wiesbaden 1982

163. Tolksdorf, W. und Mitarbeiter
Präoperative Angst, Depression und Asthenie:
Auswirkungen auf anästhesierelevante prä-
und intra-operative Kreislaufparameter.
Vortrag DAC Wiesbaden 1982
164. Tolksdorf, W. und Mitarbeiter
Der Einfluss von Diazepam, Pethidin und Placebo
zur morgendlichen i.m. Prämedikation auf das
präoperative psychische Befinden und kardiocirkula-
torische und endokrine Stressparameter.
Vortrag DAC Wiesbaden 1982
165. Verschraegen, R., Rolly, G.
Intra muscular premedication with lorazepam.
Acta Anaesth. Belg. (1974) 68
166. Vinik, H.R., Reves, J.G., Wright, D.
Premedication with intramuscular midazolam: a
prospective randomized double blind controlled study.
Anesth. Analg. 61 (1982) 933
167. Vollmer, K.O.
Zur pharmakokinetischen Differenzierung von
Benzodiazepinen.
Fortschr. Med. 99 (1981) 829
168. Wassenaar, W., Lancee, W.J., Galloon, S., Gale, G.D.
The measurement of anxiety in the pre-surgical
patient.
Br. J. Anaesth. 49 (1977) 605
169. White, P.F.
Comparative evaluation of intravenous agents for
rapid sequence induction: thiopental, ketamine,
and midazolam.
Anesthesiology 57 (1982) 279

170. Wilson, J., Ellis, F.R.
Oral premedication with lorazepam
- a comparison with heptabarbital and diazepam -
Br. J. Anaesth. 45 (1973) 738
171. Yelnosky, J., Katz, R., Dietrich, E.V.
A study of some of the pharmacologic actions
of droperidol.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 6 (1964) 37
172. Yelnosky, J., Gardocki, J.F.
A study of some of the pharmacologic actions of
fentanyl citrate and droperidol.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 6 (1964) 63
173. Ziegler, W.H., Thurneysen, J.D., Crevoisier, Ch., Eckert, M.
Amrein, R., Dubuis, R.,
Relations entre l'effet clinique et la
pharmacocinetique du midazolam apres
administration i.m. et i.v. (1.Teil)
Arzneim. Forsch. 31 12a (1981) 2206
174. Pichlmayer, I., Lips, U.
EEG Effekte der Prämedikation mit Thalamonal
- klinische Studie an 16 Patienten -
Anästhesist 29 (1980) 360
175. Puschmann, Th., Neuburger, M., Pagel, J., Hrsg.
Handbuch der Geschichte der Medizin
Dritter Band, Gustav Fischer Verlag, Jena (1905) 61

D A N K S A G U N G

Herrn Prof. Dr. H.J. Eberlein danke ich für die Stellung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung während der Arbeit.

Herrn Dr. Schulte-Sasse danke ich für die theoretische und praktische Hilfe bei der Erhebung und Auswertung der Daten.

Frau Dr. Pöthe danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Interviews im Einleitungsraum, sowie Herrn Dr. Hopfermüller für seine Hilfe bei der statistischen Aufarbeitung der erhobenen Daten.

Den Assistenten des Institutes für Anaesthesiologie im Klinikum Charlottenburg, wie auch den Pflegern und Krankenschwestern der urologischen Klinik bin ich für ihr Verständnis und ihre Unterstützung meiner Arbeit zu besonderem Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

Geboren: 11. April 1956
in: Hamburg - Flottbek
Eltern: Dipl.Ing. Rüdiger Böker
Gisela Böker, geb. Baumann

Schul Ausbildung: 1963 - 1967 Volksschule Hamburg-Bergstedt
1967 - 1974 Mathematisch-Naturwissenschaftliches
Gymnasium Hamburg-Buckhorn
Abitur Dezember 1974

Studium: 1975 - 1978 Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg i.Brsg.
1976 Aufnahme in die Studienstiftung
des deutschen Volkes
1977 Physikum
1978 - 1979 Kings-College-Hospital; London
1979 - 1982 Freie Universität Berlin
Staatsexamen Oktober 1982

Approbation als Arzt im Januar 1983

Seit März 1983 Zivildienst als Assistenzarzt der inneren
Abteilung des Amalie-Sieveking-Krankenhauses
in Hamburg

